

**Über die Verwertung parenteral
zugeführter Baumwollölemulsionen
und ihre Beschleunigung
durch Heparin**

Christa-Maria Lehmler

=

1961

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

**Über die Verwertung parenteral
zugeführter Baumwollölemulsionen
und ihre Beschleunigung
durch Heparin**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christa-Maria Lehmler
aus Neunkirchen/Saar

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. N. Zöllner
Correferent: Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1961



Christa-Maria Lehner
aus Neumarkt/Saar

München 1961

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

DIE PARENTERALE ERNÄHRUNG MIT FETT	7
HEPARIN UND STOFFWECHSEL	8
EIGENE VERSUCHE	
Methodik	16
Bestimmung der Lipämie	17
Bestimmung der Fettsäuren	17
Bestimmung der Phosphorlipide	17
Bestimmung des Cholesterins	18
ERGEBNISSE	18
DISKUSSION	22
ZUSAMMENFASSUNG	24
LITERATUR	26
ABBILDUNGEN	32
LEBENS LAUF	45

Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE PARENTERALE ERNÄHRUNG mit FETT

Fette sind für den Organismus leicht verfügbare Energiespeicher, die sich durch hohe Verbrennungswärme auszeichnen. Im Stoffwechsel kommen ihnen vor allem energetische, aber auch spezifische Organaufgaben zu. Gegenüber Glykogen ist das Fett eine beständigere und umfangreichere Reserve.

Mit dem steigenden operativen Vermögen der Chirurgie sowie durch eine Anzahl internistischer Indikationen (Lebercirrhose, hochgradige Erschöpfungszustände, inoperable Carcinome) gewinnt die parenterale Ernährung immer mehr an Bedeutung. Bisher standen für diesen Zweck nur Lösungen von Glukose, Eiweißhydrolysaten und Aminosäurengemischen, Äthylalkohol, und -eigentlich nicht mehr ganz in den Rahmen der parenteralen Ernährung gehörend- Elektrolyten, in erster Linie Kochsalz, zur Verfügung. Aus verschiedenen Gründen ist die Möglichkeit der Kalorienzufuhr durch diese Lösungen aber beschränkt, die Glukosekonzentration darf 10 % nicht überschreiten, da sonst Venenthrombosen auftreten, die Aminosäuren zeigen bei hochdosierter Anwendung Nebenerscheinungen (febrile und toxische Reaktionen).

Schon seit 40 Jahren bemüht man sich, eine kalorienreichere Nährlösung für parenterale Anwendungen zu finden. JAMAKAWA (1) versuchte, Lecithin von Hühnereiern zur Bereitung einer entsprechenden Emulsion zu verwenden, jedoch ohne befriedigenden Erfolg. Später verwandt man (2) Soyaphosphatide als Emulgatoren, aber Begleiterscheinungen wie Rückenschmerzen, Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen machten diese Emulsionen unbrauchbar. Es stellte sich heraus, dass eine Fraktion der Soyaphosphatide, also des Emulgators, für diese Nebenwirkungen verantwortlich ist (3). Erst in letzter Zeit konnten stabile, weitgehend reaktionslos vertragene Emulsionen hergestellt und in den Handel gebracht werden. Von diesen Emulsionen haben wir das Lipomul der Firma Upjohn, Kalamazoo angewendet.

Die folgende Übersicht zeigt die Zusammensetzung und die physikalischen Eigenschaften des Lipomul (3).

Zusammensetzung von Lipomul-IV:

100 ml Emulsion enthalten:

	Gm	Cal
Baumwollöl	15	135
Phosphatide (gereinigtes Soyalecithin)	1,2	9
Pluronic F 68	0,3	0
Glukose	4,0	16
Wasser	q.s.	
zusammen		160

Pluronic F 68 dient als Co-Emulgator. Es ist ein synthetisches Polyoxyäthylenoxypropylen-Polymer, das unschädlich ist und die physikalische Stabilität der Emulsion steigert. Die Fetttropfchen sind kleiner als 1μ , überschreiten also die Grösse der Chylomikronen, die sich bei der alimentären Lipämie im Blut finden, nicht. Bei 5°C bleibt die Emulsion mindestens ein Jahr unverändert.

Physikalische Eigenschaften des Lipomul:

1. weisse, undurchsichtige Flüssigkeit, Charakteristikum einer feinen Dispersion von Öl in Wasser.
2. Herabsetzung des Gefrierpunktes: -0.079°C (isotonisch)
3. Viskosität: 2,2 centipoises
4. pH: 4,4 - 4,9
5. spezifisches Gewicht: 1,001

Hiermit steht also der Klinik eine Nährlösung zur Verfügung, die mit 1600 Cal/l den Kaloriengehalt der übrigen Infusionsflüssigkeiten (10 % Glukose 375 Cal/l) um das Vierfache übersteigt. Würde der Tagesbedarf von 2000 Cal durch 5,5 l Glukoselösung gedeckt, so sind dazu nur 1,25 l der Fetemulsion notwendig.

Über klinische Erfahrungen mit Lipomul liegen eine Anzahl von Arbeiten vor, die in einem Symposion über intravenöse Fetemulsionen zusammengetragen wurden (4). Auch hier sind wiederholt Nebenwirkungen der Infusion beschrieben. Es konnte festgestellt werden, dass eine Beziehung besteht zwischen der Klärung des durch die Emulsion hyperlipämischen Plasmas und der fieberhaften Reaktion (5, 6). Erfolgte die Klärung des Plasmas langsam, so beobachtete man keine Nebenwirkung. Dies veranlasste zu dem Schluss, dass bei rascher Klärung ein Teil der Emulsion im RES aufgenommen wird und dort Reizerscheinungen verursacht (7). Bei genügend rascher Verwertung der Fette müsste demnach die Häufigkeit der Nebenwirkungen verringert werden.

HEPARIN und STOFFWECHSEL.

Durch die zufällige Beobachtung HAHNs (8), dass lipämische Seren seiner Hunde nach Injektion von Heparin sich in kurzer Zeit klärten, wurden eine Reihe von Untersuchungen veranlasst, die die Wirkung des Heparins auf die Lipämieklärung erhellen sollten.

Lässt man in vitro Heparin auf lipämisches Plasma einwirken, so zeigt sich keine Klärungsreaktion (8). 1950 konnte ANDERSON (9) die von HAHN vorgelegten Ergebnisse wie folgt erweitern: Lipämisches Plasma wird "in vivo" durch Heparin schnell geklärt. Diese Reaktion tritt "in vitro" nicht ein. Fügt man lipämischem Plasma "in vitro" solches von heparinisierten Tieren zu, so zeigt sich auch hier eine Klärung. Der Klärungsvorgang setzt also eine Reaktion im Organismus voraus (10, 11). ANDERSON (9) vermutet nun, dass durch Heparin ein oberflächen-

aktiver, antilipämisch wirksamer Faktor aktiviert wird, und es zur Bildung eines Heparin-Phosphorlipoid-Komplexes kommt. Die Bildung dieses klärenden Faktors sowie der Weg der Fetttröpfchen bei ihrem Verschwinden aus der Blutbahn sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden.

Einer oralen Aufnahme von Fett folgt ein allmählicher Anstieg der Plasmatrübung bis zur Lipämie und Hyperlipämie, ein Zeichen dafür, dass die Verbrennung und Ablagerung der Fette mit deren Verdauung und Resorption nicht schritthalten kann. JOCHIMS (12) bezeichnet die postprandiale Lipämie als ein Transportphänomen und nicht mehr einfach als Erscheinung der Fettresorption. Auf Grund seiner Versuche nennt er die starke Lipämie nach Genuss von Pflanzenölen "Öleffekt".

Im Plasma sind die Lipide an Eiweisse in der Form der Lipoproteine entweder durch elektrostatische Kräfte oder durch Löslichkeitsphänomene gebunden. Diese Aggregatbildung mit Eiweiss dürfte für die Lösung der Lipide im Plasma verantwortlich sein (13). LASCH und Mitarb. (14) fanden nach einer Fettmahlzeit von 70 g Butter eine Aktivierung des Gerinnungssystems. ZÖLLNER (15) diskutiert als Ursache hierfür die Verminderung des im Blute normalerweise vorhandenen Heparins, welches zur Bildung des Lipämiklärungsfaktors benötigt wird. Versuche von WERR und Mitarb. (16) konnten jedoch keine Verkürzung der Blutgerinnungszeit feststellen, eher eine Verzögerung. MUELLER (5) stellte zwei Veränderungen des Gerinnungssystems fest: Hyperkoagulabilität bei jeder einzelnen Infusion - Hypokoagulabilität während des akuten Fiebers. Er vertritt die Ansicht, dass Soyabohnenphosphatide eine thromboplastische Substanz seien, die eine Gerinnungsneigung fördern. O'BRIEN (17) beobachtete, dass lipämisches Blut bei funktionstüchtigen Blutplättchen keine Veränderung der Gerinnungszeit zeigt. Sind diese jedoch vermindert oder geschädigt, so gerinnt das lipämische Blut rascher als das Nüchternblut des gleichen Patienten. BROWN (18) konnte dagegen keinerlei Beziehung zwischen Gerinnungszeit und Reduktion der Lipämie feststellen.

ZÖLLNER und FRINGS (19) konnten bei Menschen mit einer alimentären Hyperlipämie (Fettfrühstück: 0,25 l Rahm + 50 g Butter) zeigen, dass nach Heparininjektion nicht nur eine rasche optische Klärung des trüben Plasmas einsetzt, sondern dass auch der Neutralfettspiegel gegenüber den nicht heparinisierten Kontrolluntersuchungen rascher absinkt. Das Ausmass der Klärungsreaktion ist hierbei abhängig von der Art des angewandten Präparates und der Menge des gespritzten Heparins (20). GROSSMAN (21), FRENCH (22) und MENG (23) fanden ebenfalls eine Beziehung zwischen Heparindosis und Lipämiklärung. Die Beziehung ist jedoch keine lineare. "In vitro" Versuche zeigten, dass steigenden Mengen von Heparin eine steigende Klärungsaktivität folgt bis zu einem Maximum der Heparinkonzentration (20 - 250 γ /ccm). Grössere Dosen wirken hemmend auf die Klärung. ZÖLLNER (15, 24, 25) erklärt die hemmende Wirkung sehr hoher Dosen von Heparin auf die Lipämiklärung als Wettbewerb zwischen Heparin und heparinhaltigem

Klärungsfaktor um die Bindung am Co-Protein. ISELIN (26) berichtet, dass bei höheren Konzentrationen von Heparin zwar keine weitere Steigerung der Aktivität beobachtet wurde, aber auch keine signifikante Hemmung zu verzeichnen war. Auf Grund seiner Versuche mit Rinderherzhomogenaten konnte er feststellen, dass Heparin nur so lange eine aktivitätssteigernde Wirkung ausübt, als noch Zelltrümmer vorhanden sind. Er bezeichnet Heparin deshalb als "Agens für die Freisetzung des Enzyms aus dem Zellverband". Er setzt den Clearing Factor also als Enzym in die Reaktion ein.

Neben der Heparinkonzentration sind pH und Temperatur für die Klärung wichtig. Das Optimum liegt etwa bei pH 7,4 und 40°C (10). Bei 56°C findet keine Klärung mehr statt; der Clearing Factor wird irreversibel zerstört. Diese Angaben sind nach MÜLLER (27) Hinweise auf die Proteinnatur des Clearing Factors und damit auf seinen Enzymcharakter. Versuche von ZÖLLNER und Mitarb. (20, 24) ergaben jedoch Argumente gegen eine enzymatische Natur des Klärungsfaktors, auf die später noch näher eingegangen werden wird. Versuche an Ratten (19) zeigten, dass Heparin die Resorption der Nahrungsfette aus dem Darm nicht beeinflusst, die rasche Klärung scheint also auf eine beschleunigte Verwertung der Nahrungsfette hinzuweisen, wobei Verbrennung und Ablagerung in Depots beteiligt sein können (28, 29, 19). GROSSMAN und Mitarb. (30) beobachteten ähnliche Reaktionen an Ratten, denen radioaktiv markierte Fette parenteral verabreicht wurden. Sie konnten zeigen, dass die Radioaktivität der Blutlipide bei Heparintieren eine halbe Stunde nach der Fettgabe geringer und die des CO₂ der Atemluft und der Organlipide in Leber, Muskel, Darm und Haut grösser waren als bei den Kontrolltieren. Diese Befunde konnten durch v. BRAND, DRESCHER und ZÖLLNER (31, 32) mit einer definierten Fettemulsion (C¹⁴-Tripalmitin und Triolein), und durch GEYER und Mitarb. (33) bestätigt werden.

Die Annahme liegt nahe, dass bei der Fettabgabe aus der Blutbahn das RES eine Rolle spielt, besonders da nach parenteraler Fettverabreichung im Tierversuch Fett in den RES-Zellen von Leber, Lunge und Milz gefunden wurde (34, 35). Auch die Versuche von v. BRAND, DRESCHER und ZÖLLNER (31) und die Arbeiten der GROSSMANgruppe (30) lassen eine Beteiligung des RES vermuten. Der relativ hohe Gehalt der Milz an markierten Lipiden im Vergleich mit den heparinisierten Tieren zeigt nun auch die günstige Beeinflussung durch Heparin, sodass möglicherweise auch die unangenehmen Reaktionen von Seiten des RES ausgeschaltet werden können. MURRAY und FREEMAN (36) konnten zeigen, dass die Fettablagerung in den Lungenkapillaren nur eine kurzfristige ist. Schon 30 Minuten nach der Infusion sind die Kapillaren wieder fettfrei, nur einzelne Makrophagen enthielten Fetttropfen. Die von INDERBITZIN (38) festgestellte Verfettung der Lungen bei chronisch gehaltener Hyperlipämie an Hunden kann durch die Versuche von SAXL (37) erklärt werden; SAXL stellt fest, dass die Lunge die letzte Reserve des Organismus darstellt, die Fett aus der Blutbahn aufnehmen kann. Die gesteigerte Abfängfähigkeit der Lunge behindere diese jedoch im Gasaustausch. Andererseits wird die Ausscheidung der

Fetttröpfchen durch eine künstliche Blockade des RES nicht verlangsamt, was gegen eine Annahme spricht, dass lediglich das RES die Fettpartikelchen aus der Blutbahn aufnimmt (39).

Damit nun die Funktion des Heparins im Stoffwechselgeschehen als physiologisch bezeichnet werden kann, ist der Nachweis von endogenem Clearing Factor notwendig. Denn der Clearing Factor ist nach den bisher genannten Versuchen ein Artefakt, welcher durch Heparininjektion hervorgerufen wird. Ein gültiger Beweis für die physiologische Funktion des Clearing Factor wäre ebenso der Nachweis seiner Vermehrung oder derjenigen des Heparins während der Fettverdauung. ENGELBERG (40, 41) berichtet, in mehr als 50 % der untersuchten Patienten einen endogenen Clearing Factor nachgewiesen zu haben. Die erzielten geringen Effekte (eine Trübungsminde- rung um 0,1 innerhalb 1 Stunde bezeichnet er bereits als positives Ergebnis) sind jedoch mit Vorsicht zu bewerten, da sie unter Umständen noch innerhalb des Schwankungsbereiches der Methode liegen.

Die Wirkung des Heparins ist nicht an die ganze chemische Struktur desselben gebunden, wie Versuche von ZÖLLNER und Mitarb. (11) zeigen. Diese Ergebnisse geben einerseits die Möglichkeit, das physiko-chemische Geschehen während des Klärungsvorganges näher zu untersuchen, andererseits verringern sich die Vorbehalte gegenüber der therapeutischen Verwendung solcher Heparinpräparate bei Lipämien verschiedener Genese auf Grund der stark reduzierten Gerinnungsaktivität (nur 12,5 % der Aktivität der Ausgangssubstanz bei unverminderter Klärungsaktivität). BROWN (28) schreibt die Wirksamkeit des Heparins seinen negativ geladenen Sulfatgruppen zu. Nach ENGELBERG (42) könnte Heparin auch die Funktion einer prosthetischen Gruppe als Bestandteil des Clearing Factor zukommen. Da der Clearing Factor von vielen als ein Ferment angesehen wird, bedeutet diese Anschauung, dass hochmolekulare Polysaccharide Bestandteile von Fermenten seien, ENGELBERG begründet seine Feststellung damit, dass durch Zugabe von Heparin "in vitro" zu mit Protaminsulfat gehemmter Klärungsfaktoraktivität diese teilweise wieder auftritt.

Ausser Heparin besitzen auch Heparinoide und andere sulfonierte Polysaccharide eine lipämiklärende Wirkung. Heparin bewirkt nicht nur die Klärung alimentärer Lipämie, sondern auch von Lipämien anderer Genese (43). Auch Schockwirkungen bedingen ein vermehrtes Auftreten von Lipämiklärungsfaktor im Blut, z. B. im anaphylaktischen Schock, möglicherweise durch Förderung der endogenen Bildung von Heparin oder dessen Freisetzung (44).

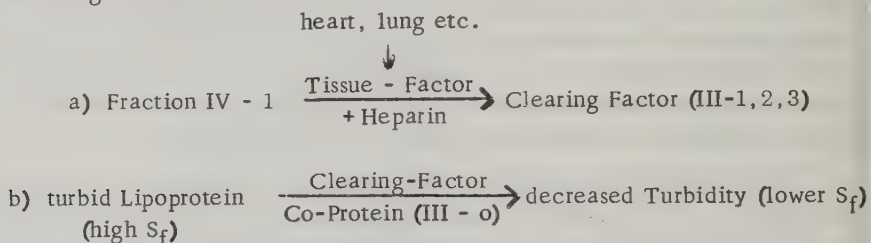
Überblickt man die Funktion des Heparins, so zeigt sich also neben der schon lange bekannten Wirkung auf den Blutgerinnungsmechanismus eine bedeutende (physiologische?) Aufgabe innerhalb des Lipoidstoffwechsels.

Über den Lipämiklärungsmechanismus bestehen verschiedene Meinungen. ANFENSEN (10) legt folgende Erklärung vor: Heparin bildet zusammen mit Plas-

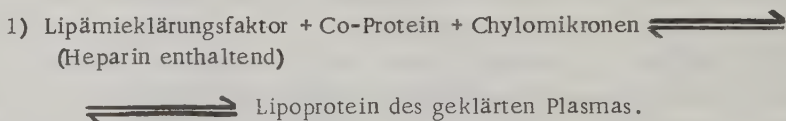
maeiweiss und einer in Herz, glatter Muskulatur und Pylorus vorkommenden Substanz den Klärungsfaktor, der dann in einer zweiten Reaktion mit den Chylomikronen des lipämischen Serums die Klärung bewirkt. ANFINSEN postuliert für die Wirksamkeit des Lipämiklärungsfaktors die Anwesenheit eines "Co-Proteins". Dies ist ein Lipoprotein der "High Density Class" (Dichte 1,063).

KORN (45) glaubt nun, der Lipämiklärungsfaktor sei identisch mit einer durch Heparin "aktivierbaren" Lipoproteinlipase. Er deutet damit die Klärung als physikalischen Ausdruck eines enzymatischen Vorganges.

Lipämiklärungsschema nach Korn:

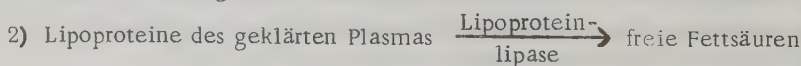


ZÖLLNER (15, 25) gibt dagegen folgendes Schema für die Lipämiklärungsreaktion an:



Es erfolgt zunächst eine feinere Dispersion der Lipide im Plasma, die Klärung. Diese feinere Dispersion der Lipide im Plasma wird bestätigt durch das Verhalten der Ultrazentrifugenfraktionen: unter Heparineinwirkung werden aus den "leichten" Aggregaten mit geringeren Eiweissubstanzen "schwerere" Aggregate mit grösserem Eiweissgehalt (46, 47). Mit Hilfe photographischer Aufnahmen im Dunkelfeldmikroskop (27) konnte ebenfalls bestätigt werden, dass eine Auflösung der Chylomikronen bei Anwesenheit von Heparinseren erfolgt. Es zeigte sich dabei auch, dass sich vereinzelt grössere Konglomerate bilden, die dann langsamer geklärt werden.

Die feinere Dispersion hält einige Stunden an, sodass Lipasen und andere lipolytische Fermente bessere Angriffspunkte an den Plasmafetten finden (20). Der Plasmaklärung folgt also die Einwirkung einer Lipoproteinlipase auf die Lipoproteine und damit die Bildung freier Fettsäuren:



Auch die Arbeiten anderer Autoren (29, 48, 49, 50) haben die gleichen Ergebnisse: freie Fettsäuren! ENGELBERG (51) fand, dass die maximal erreichbare Bildung freier Fettsäuren dem Grad der Lipämiklärung entspricht. Er sieht die Wirkungsweise

der "Lipoproteinlipaseaktivität" folgendermassen (42): Das als prosthetische Gruppe der "Lipoproteinlipase" wirkende Heparin verbindet sich mit dem Protein- oder Phospholipidanteil des Chylomikrons oder Lipoproteinmoleküls. Dadurch wird eine Verbindung zwischen dem Apoenzym und dem Substrat, den Triglyceriden des Lipoproteins, hergestellt, sodass die Lipolyse erfolgen kann. Gleichzeitig wird die Bindung des Heparins an das Apoenzym unterbrochen und somit die weitere Lipoproteinlipaseaktivität labil.

MUELLER (27) betrachtet die "Clearing lipase" als eine spezielle, durch Heparin und Heparinoide nicht aktivierbare Lipase, die zwar ohne Serum Lipoproteide, nicht aber Triglyceride abbauen kann. Die Nichtidentität von Clearing Factor und Pankreaslipase leitet er aus dem unterschiedlichen Hydrolyseverlauf von Triglyceriden und der unterschiedlichen Hemmung durch Protaminsulfat ab. Fasolis gezielte Versuche (52) konnten an depankreatisierten Hunden nachweisen, dass keine Identität des Clearing Factor mit Pankreaslipase vorliegt. FRENCH und Mitarb. (53) schliessen auf die Wirksamkeit zweier verschiedener Faktoren bei der Lipämieklärung: Heparinfaktor + Plasmafaktor.

Für die Deutung des Lipämieklärungsmechanismus sind die Versuche mit Protaminsulfat wichtig. Die Klärung bleibt nämlich nur solange bestehen, als heparinhaltiger Klärfaktor vorhanden ist (20). Spritzt man Protamin, so wird das Heparin gebunden, und es tritt eine Zunahme des Trübungsgrades des Plasma ein. Diese Beobachtungen werden von mehreren Autoren bestätigt (28, 18, 54, 55, 56, 57, 58). Injiziert man nun Protamin vor Heparin, so beobachtet man, dass die Klärfaktorbildung unterbleibt. Diese Ergebnisse bestätigen wiederum, dass der Klärfaktor einen heparinhaltigen Komplex darstellt, dessen Wirksamkeit durch die Bindung des Heparins an Protaminsulfat aufgehoben wird. Der Lipämieklärfaktor kann also keine Fermentwirkung besitzen, denn dann dürfte die Reaktion nur zum Stillstand gebracht, aber nicht rückgängig gemacht werden. Die Entfernung eines Katalysators aus einem Reaktionsgemisch bedingt bekanntlich den Stillstand des Reaktionsablaufes, nicht aber seine Umkehrung. Der Lipämieklärfaktor könnte also als ein ständiger Faktor einer Gleichgewichtsreaktion betrachtet werden (20):

Lipämisches Plasma + Klärfaktor ~~=====~~ geklärtes Plasma

SPITZER (59) gibt zwei Wirkungsarten des Protamin an: antagonistisch gegenüber Heparin - Mobilisierung von Fett aus den Depots. Protamin habe also nicht nur eine einfache Blockade im Abtransport des Fettes aus dem Blut, sondern auch einen Rückstrom bereits in der Peripherie abgelagerten Fettes verursacht. Demgegenüber stehen die Angaben über Hemmung durch Protamin in "in vitro" - Systemen, wo jeglicher Nachschub von aussen wegfällt. Die Hemmung durch Protamin ist hochspezifisch, wie MUELLER (27) zeigen konnte.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen der meisten Autoren berichtet DE GENNES

(60), dass 1 %-ige Protaminsulfatlösung einen Abfall der optischen Dichte lipämischen Serums herbeiführt, und dass wiederholte Injektion von Protamin bei pathologischen Hyperlipämien eine Verminderung der optischen Dichte, der Gesamtlipide und des Gesamtcholesterins bewirkt habe.

Ebenso interessant sind die Versuche WALDRONS (43). Verabreicht man nur soviel Maisöl, dass noch keine Lipämie auftritt, so bewirkt die Injektion von Heparin nach 5 Minuten eine sichtbare Lipämie. Die Beobachtung JEFFRIES (61), dass Gaben von Öl ausser einer Lipämie auch das Auftreten von Clearing Factor im Blut verursachen, gibt hierfür eine Erklärung. Die geringe Menge Maisöl löst genügende Clearing Factor Bildung aus, sodass es nicht zu einer Lipämie kommt. Injiziert man aber dazu Heparin so tritt eine "kompetitive" Hemmung (ZÖLLNER) durch freies Heparin auf, und das Blut wird lipämisch.

Mit Hilfe der Papierelektrophorese versucht man, einen besseren Einblick in den Lipämieklärungsmechanismus zu gewinnen. DANIEL und GROSSMAN (62) konnten zeigen, dass C^{14} -Fette von Postheparinplasma mit der Albuminfraktion des Eiweisses wandert oder mit einem Protein, welches die gleiche Beweglichkeit im elektrischen Feld aufweist wie die Albuminfraktion. Versuche von ROBINSON und FRENCH (63) ergaben, dass die Plasma-Albumine als Träger der Lipide im Blut dienen können. SEIFTER und BAEDER (64) berichten, dass ausser Serumalbumin auch Calcium als Akzeptor für die Fettsäuren dient und so die Klärung beeinflusst. Die mit Ablauf der Klärungsreaktion auftretenden Fettsäuren können mit Ca^{++} Ca-Seifen bilden, die wegen ihrer Unlöslichkeit eine Wiedertrübung verursachen. Entfernt man mittels Oxalat die Ca-Ionen, so wird die Wiedertrübung bereits geklärten Plasmas verhindert (65).

Andere Untersuchungen zur Charakterisierung der Lipämieklärung erstrecken sich auf die Untersuchung des Verhaltens der Phosphatide, des Cholesterins und der Gesamtfettsäuren während der Klärung, da Cholesterin, Neutralfette und die selteneren Lipide durch Phosphorlipide, welche wiederum an Eiweiss gebunden sind, in Lösung gehalten werden (Lipoproteinmodell nach ZÖLLNER: 15). Mehrere Autoren kamen bei ihren diesbezüglichen Untersuchungen zu dem gleichen Ergebnis: im Verlauf des Klärungsvorganges ändert sich der Gehalt des Plasmas an Phosphatiden und Cholesterin nicht (19, 66, 67). Ebenso konnte ein gleichzeitiger Anstieg der freien Fettsäuren im Blut festgestellt werden (7, 51). All diese Ergebnisse machen deutlich, dass mit der Lipämieklärung eine vermehrte Hydrolyse der Triglyceride abläuft.

SCHÖN (68) bezeichnet die bei der Klärung entstehenden freien Fettsäuren als die aktivste Stoffwechselfraktion der Blutfette, die von allen Zellen sofort umgesetzt werden können. Um das Ausmass der Reaktion zu beobachten, verwendet er den "Klär-Test" mit Jod-Isotopen markierten Fetten.

Überblickt man zusammenfassen die Thesen der verschiedenen Autoren, so stehen sich letztlich zwei Hypothesen gegenüber:

1. Die KORN'sche Hypothese, der die meisten Autoren nachgehen, sieht den Lipämieklärungsfaktor als Lipoproteinlipase an. Die Klärung des lipämischen Blutes beruht demnach auf der lipolytischen Wirkung des Enzyms. Heparin wird als Cofaktor des Fermentes betrachtet.
2. Die zweite Hypothese sieht die Wirksamkeit des Heparins auf das Substrat gerichtet, entweder als Teil des Enzyms, welches das Substrat angreifbar macht (ENGELBERG) oder im Verband des Lipämieklärungsfaktors als unabhängiger Emulgator, welcher oberflächenaktiv auf die Fetttropfchen einwirkt und sie so der Wirkung der im Blut stets vorhandenen Lipasen aussetzt. Hier wird also der Ablauf der Klärungsreaktion als ein vorwiegend physikalisches Geschehen angesehen. Diese These wird von ZÖLLNER und Mitarbeitern vertreten.

Die Endergebnisse beider Untersucherguppen sind gleich: freie Fettsäuren, sodass nicht das Endergebnis über die Richtigkeit der Theorie Auskunft geben kann.

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass Heparin bei Tieren nach oraler und parenteraler Verabreichung von Fett eine beschleunigte Verwertung desselben bewirkt; ferner weiss man, dass auch postprandiale Hyperlipämien beim Menschen durch Heparin in obigem Sinne beeinflusst werden. GOFMAN und Mitarb. (69) konnten sogar feststellen, dass durch die Lipämieklärung nach Heparininjektion auch die für die Atherosklerose pathogenetisch bedeutsamen Lipoproteine von sog. hohen S_f -Einheiten (Flotationseinheiten, gemessen in der Ultrazentrifuge = umgekehrte Sedimentationseinheiten) aus dem Blutstrom verdrängt werden.

Die Frage nach Verbesserung der Verwertung parenteral verabreichter Fette ist für die Klinik von grosser Bedeutung, da die Anwendung von Fettemulsionen bei parenteraler Ernährung am besten eine kalorisch ausreichende Versorgung des Patienten und möglichst geringe Kreislaufbelastung (Lungenödemgefahr bei zu reichlicher Flüssigkeitszufuhr) gewährleistet. Mit dieser Arbeit soll nun gezeigt werden, in welchem Masse die gewonnenen Ergebnisse auf parenterale Fettemulsionen beim Menschen zutreffen. Wir haben die Trübungsveränderungen und den Neutralfettspiegel im Blut während der Lipomulinfusion gemessen, um die Wirkung des Heparins bei parenteraler Verabreichung von Fettemulsionen zu beobachten. Die Bindung des Heparins durch Protaminsulfat soll die Beeinflussung des Reaktionsablaufes durch Heparin verdeutlichen. Ferner wurde das Verhalten der Phospholipide und des Cholesterins während der Infusion bestimmt.

EIGENE VERSUCHE

METHODIK

Einer Gruppe stationärer Patienten der Med. Poliklinik gaben wir Lipomul-IV, welches uns von den Research Laboratories of The Upjohn Company Kalamazoo, Michigan zur Verfügung gestellt wurde. Angaben über die Zusammensetzung dieser Nährlösung sind bereits gemacht. Jede Infusionsflasche enthielt 600 ml Lipomul, also etwa 960 Cal, und sie befand sich bis zum Tag der Infusion im Eisschrank bei ungefähr + 5°C. Einige Patienten erhielten mehr als eine Infusion, die meisten jedoch nur eine. Wir vermieden es, Lipomul Patienten mit ernstlichen Leberfunktionsstörungen zu geben.

Nach der Entnahme von Nüchternblut wurde die Infusion an der Cubitalvene, nach Möglichkeit aber an der Unterarmvene wegen besserer und bequemerer Lagerung des Armes, angelegt mit einer Tropfgeschwindigkeit von 10-20 Tr./Min. während der ersten halben Stunde; dann erhöhten wir die Infusionsrate auf 40-50 Tr./Min. Wegen der Bemühung einen einigermaßen gleichbleibenden Trübungsgrad zu erzielen, schwankt die Tropfzahl in den einzelnen Versuchen. Die Dauer der Infusion betrug durchschnittlich 4 1/2 Stunden (3,5 - 5,25 Std.). In etwa 15 Min. Abständen erfolgten die Blutentnahmen aus der Cubitalvene des anderen Armes zur Feststellung des Trübungszustandes. Das Blut wurde sofort nach Entnahme in mit trockenem Heparin vorbereitete Zentrifugengläser gegeben. Gegen Ende der ersten Stunde bis spätestens zur zweiten Stunde nach Infusionsbeginn spritzten wir in die Vene des anderen Armes 2,5 Ampullen Thrombo-Vetren (= Heparin der Fa. Promonta, Hamburg), das sind 100 mg Heparin = 10 000 IE Heparin (1 IE Heparin = 7,7 γ des Internat. Standard-Präparates). Fünf und zehn Min. nach der Heparin-gabe wurde wiederum 10 ccm Blut entnommen. Durch die gleiche, liegende Nadel injizierten wir nun Protamin "La Roche" 1 %ig; in den ersten beiden Versuchen 10 ccm, das jedoch zur Bindung des Heparins nicht ausreichte. Daraufhin erhöhten wir die Protamindosis auf 20 ccm. Wir injizierten das Protamin stets langsam. Wiederum wurde die Trübung 5 und 15 Min. p.inj. kontrolliert. Die letzte Blutentnahme erfolgte eine Stunde nach Beendigung der Infusion. In einem Teil der Versuche untersuchten wir ebenfalls das Nüchternblut des nächsten Tages. Zwei Infusionsflaschen teilten wir in gleiche Teile und liessen sie in etwa 1,5 Std. einlaufen. In diesen Fällen erfolgte der Heparinversuch nach beendigter Infusion in der gleichen Weise, wie in den übrigen Versuchen. Zur Blutentnahme wurde in einigen Versuchen eine langsam laufende Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung angelegt (5-10 Tr./Min.). Dies bedeutete keine Beeinträchtigung der Blutuntersuchungen, während die Kanüle zur Blutentnahme liegen bleiben konnte. Die sich in der Kanüle befindende NaCl-Lösung wurde verworfen, sodass auch hiermit eine Verdünnung des Lipämieblutes ausgeschlossen wurde.

Während der Dauer des Versuches nahmen die Patienten keinerlei Nahrung zu sich. Die Infusion brauchte in keinem Falle abgebrochen zu werden. Bei einem Pa-

ienten traten während der Protamininjektion kurzzeitig stechende Schmerzen in der Steissbeingegend auf, die bald völlig verschwanden. Von den bei anderen Autoren beobachteten Nebenerscheinungen fanden wir nur bei einer Patientin Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens in dem Sinne wie sie WADDELL und Mitarb. als "kolloiden Typ" beschrieben hat (70). Die Patientin klagte während der ersten halben Stunde der Infusion über Hitzeandrang mit Übelkeit und Brechreiz, Tachykardie und leichter Atemnot. Die Beschwerden verschwanden nach kurzer Zeit völlig.

BESTIMMUNG der LIPÄMIE

Das entnommene Blut wurde jeweils sofort in der Zentrifuge 5 Min. bei niedriger Tourenzahl zentrifugiert und die Trübung des Serums im Photometer (Eppendorf der Fa. Netheler und Hinz, Hamburg) bei $691\text{ m}\mu$ gegen Wasser in einer 1 cm Glas-Kuvette abgelesen. Die Zwischenschaltung des Rotfilters verringert Fehlablesungen durch etwaige Hämolyse. Die Ablesung wurde in Abständen von 15 Min. mindestens während 1 - 1,5 Std. wiederholt, um Trübungsänderungen, die noch in vitro erfolgten, mitzuerfassen. Verdunstungserscheinungen wurde durch Verschiessen der Kuvetten vorgebeugt.

BESTIMMUNG der FETTSÄUREN

Die Fällung der Seren und die Bereitung des Extraktes zur Analyse wurden nach Angaben von SPERRY (71) durchgeführt. In den ersten Versuchen erfolgte die Fällung aller Seren nach Beendigung der Infusion. In den weiteren Versuchen wurde sofort nach dem Zentrifugieren und dann noch 2-3 mal in Abständen von 15-20 Min. gefällt, um auch hier etwaige Veränderungen mitzuerfassen. Die Analyse des Extraktes erfolgte frühestens 12 Std. nach seiner Bereitung. Die veresterten Fettsäuren wurden nach der Vorschrift von RAPPORT und ALONZO (72) bestimmt. Die Ablesung der Farbreaktion erfolgte im Spektralphotometer M 4 Q nach Zeiss bei $530\text{ m}\mu$ gegen 96 %igen Alkohol in 1 cm Glas-Kuvetten. Als Eichlösung diente eine Lösung von 300 mg Triolein/ccm abs. Alkohol.

BESTIMMUNG der PHOSPHORLIPOIDE

Auch für diese Bestimmung war der oben beschriebene Extrakt nach SPERRY Ausgangspunkt. Die weitere Analyse erfolgte im Wesentlichen nach den Angaben von BARTLETT (73). Abwandlungen folgender Art wurden auf Grund der Erfahrungen in unserm Labor vorgenommen: zu jedem Ansatz gaben wir vor dem Veraschen Glaskapillaren, die als Siedesteinchen das Verspritzen der Substanz verhindern sollen. Wir haben ausserdem die Veraschungszeit verlängert. Die erste Veraschung dauerte 4 Std., nach Zugabe von Perhydrol wurde nochmals 2-3 Std. verascht. Der weitere Arbeitsgang verlief wiederum nach Vorschrift. Die Ablesung erfolgte im Spektralphotometer bei $830\text{ m}\mu$ gegen aqua dest. Als Eichlösung benutzten wir eine P-Lösung von $2\text{ }\gamma/\text{ml.}$.

BESTIMMUNG des CHOLESTERIN

Als Ausgangsmaterial diente der gleiche Extrakt. Der jeweilige Ansatz wurde zur Trockene eingedampft und dann in Aceton-Alkohol (1:1) aufgenommen. Die weitere Analyse erfolgte nach Angaben von ZAK (74, 75). Als Eichlösung wurde 100 γ Cholesterin /ml Eisessig verwandt. Die Ablesung erfolgte im Eppendorf-Photometer bei 546 $m\mu$ gegen den Leerwert in 1 cm Glaskuvetten.

ERGEBNISSE

In unseren Versuchen wurde der Einfluss von Heparin auf parenterale Verabreichung von Fettemulsionen (Lipomul) untersucht. Neben der Trübungsveränderung bestimmten wir vor allem die gesamten veresterten Fettsäuren, sowie Cholesterin und Phosphorlipide.

Die Abb. 1 zeigt das Verhalten der Phosphorlipide während der Dauer der Infusion, zum Teil auch noch 1 Std. nach beendeter Infusion. Es ist bemerkenswert, dass der Gehalt des Serums an Phosphorlipiden während der Versuchsdauer im Bereich der Norm liegt. Aus Tab. 1 ist ersichtlich, dass auch die Nüchternwerte des auf die Infusion folgenden Tages keine signifikante Änderung gegenüber dem Nüchternwert des Infusionstages aufweisen. Auch sind keine Schwankungen infolge von Heparin- und Protamininjektionen zu beobachten.

Abb. 2 und 3 zeigen für das Cholesterin ähnliche Resultate wie Abb. 1 für die Phosphorlipide: Auch das Cholesterin, sowohl als Gesamtcholesterin als auch der unveresterte Anteil liegen innerhalb des Normbereichs und weisen keinerlei Veränderungen während der Infusionsdauer auf, noch nach Heparin- und Protamininjektion. Es handelt sich zum Teil um fast gleichbleibende Werte in den einzelnen Blutproben. Diese Befunde zeigen deutlich, dass die parenterale Verabreichung des Lipomul keine Wirkung auf die Phosphorlipide sowie auf Cholesterin und Cholesterinester ausübt. Die Möglichkeit transitorischer Veränderungen ist gering innerhalb der ersten 6 Std., da die Blutentnahmen in kurzen Abständen erfolgten.

Beobachtet man den Trübungszustand des Serums während der Infusion, so zeigt sich eine deutliche Trübungszunahme, die nicht nur von der Tropfgeschwindigkeit abhängig ist. Es fällt hierbei eine deutliche Verschiedenheit von Patient zu Patient auf. (Tab. 2). Die Messung der optischen Dichte in kurzen Abständen ergab, dass vor der Heparininjektion entnommene Seren über längere Zeit konstant bleiben. Nach der Heparin-gabe jedoch ist die "in vivo" begonnene Trübungsverminderung "in vitro" weiterhin zu beobachten. Die weitere Trübungsabnahme ausserhalb des Organismus verläuft linear, sodass der Trübungsgrad zum Zeitpunkt der Blutentnahme durch Rückextrapolation bestimmt werden kann. (Abb. 4).

Im Gegensatz zum Verhalten des Cholesterins und der Phosphorlipide stehen die gesamten veresterten Fettsäuren und damit die Neutralfette. (Da sich die Cholesterinester und die Phosphatide nicht signifikant ändern, fällt jede Änderung den gesamten veresterten Fettsäuren, den Glycerinestern, Mono-, Di- und Triglyceri-

TABELLE 1

Vers.Nr.	Entnahme	Ges. Chol.	Freies Chol.	Phosphorlip.
2	vor nach Ende Tag nach	121,0	73,5	233,5
3		207,0 227,0	41,0 58,0	157,0 171,0
4		186,0 207,0	73,5 70,95	200,0 220,0
5		241,0 323,0	57,2 98,0	200,0 249,5
6		151,2 130,0	35,6 56,0	146,0 158,0
7		112,8 136,0	45,5 49,0	
9		240,0 284,0 234,0	68,6 104,0 73,5	140,5 193,0 163,5
10		252,0 245,0	66,5 96,6	171,0 176,0
11		129,0 128,0	41,0 42,0	126,0 130,0
12		243,0 127,0	69,5 41,5	171,0 146,5
13		122,1 202,0	43,25 53,1	143,5 150,0
14		202,0	56,75	143,6

den, also den Neutralfetten zu. (Ferner ergibt sich daraus, dass die Zunahme der Fettsäuren alleine dem zugeführten Lipomulfett zuzuschreiben ist.)

TABELLE 2

TRÜBUNGSGRAD BEI VERSCHIEDENEN TROPFGESCHWINDIGKEITEN

Vers. Nr.	nüchtern	10	20	30	40	50	60 Tr. /Min.
2	0,080				1,200		
3	0,028	0,180			1,320		
4	0,040			0,860			
5	0,050				1,510		
6	0,030					0,810	
7	0,040						0,560
8	0,030			0,575			
9	0,060						1,335
10	0,045				1,250		
11	0,030					0,530	
12						1,440	
13	0,030						1,320
14	0,115				2,000		

Vergleicht man die Serumtrübung mit den Fettsäuren, so zeigt sich hier die Beziehung von Neutralfettzunahme und optischer Dichte im Serum (Abb. 5).

Am nächsten Morgen, also 24 Std. nach der Infusion, ist die Konzentration der Neutralfette bereits wieder auf die Nüchternwerte vor der Infusion abgesunken (Tab. 3). Ebenso ist die Lipämie am nächsten Tag vollkommen verschwunden. Bei einer Patientin hatten Serumtrübung und Fettsäurekonzentration bereits zwei Stunden nach Beendigung der Infusion die Nüchternwerte wieder erreicht.

Spritzt man während der Infusion Heparin i.v., so ist innerhalb kurzer Zeit eine signifikante Klärung des lipämischen Plasmas zu beobachten (Abb.6). Dieser Lipämiklärungseffekt wird durch Protaminsulfat i.v. prompt aufgehoben, sodass die Trübungszunahme nach einiger Zeit im gleichen Masse weiterläuft, wie sie es vor der Heparininjektion tat. Abb.7 zeigt diesen Effekt deutlich. Ferner wird das mit der Trübungsänderung weitgehend parallel verlaufende Verhalten der Neutralfette im Heparinversuch deutlich.

Unsere Versuche ergaben weiterhin, dass nicht nur der Klärungsfaktor in vitro weiterwirkt, sondern auch die lipolytischen Fermente, d.h. die veresterten Fettsäuren nehmen in vitro langsam weiter ab (Abb.8). Die Reaktion der Lipasen erreicht aber das Ausmass der Klärungsreaktion in vitro nicht.

TABELLE 3

NEUTRALFETTKONZENTRATION VOR BEGINN DER INFUSION,
AM ENDE UND NACH 24 Std. in mg%.

Vers.Nr.	2	3	4	5	6	7	8
vor Beg.	530,0	201,0	434,0	320,0	303,0	265,0	427,5
Ende		716,0	585,0	1165,0	670,0	585,0	1015,0
24 Std.							

Vers.Nr.	9	10	11	12	13	14
vor Beg.	460,0	383,0	212,0		421,0	489,0
Ende	1340,0	748,0	362,0	1045,0	373,0	744,0
24. Std.	379,0	390,0	162,5	445,0	420,0	324,0

In Versuch 12, 13 und 14 wurde der Heparinversuch nach beendigter Infusion gemacht.

In unserer Versuchsreihe zeigten von 10 Versuchen 7 einen positiven Heparineffekt im obigen Sinne. Fraglich erschien eine Reaktion in zwei Fällen; ein negativer Effekt war in einem Versuch zu verzeichnen. Abb.9 und 10 zeigen Beispiele des positiven Heparineffektes, Abb.11 den Verlauf des Versuchs, bei dem der Heparineffekt ausblieb. Das während der Infusion verabreichte Heparin bewirkte

also einen rascheren Abbau und Transport des eingebrachten Fettes aus der Blutbahn.

Die beschriebene Versuchsanordnung erlaubt ferner eine Aussage über die Wirkungsweise des Heparins. Der Verlauf der Trübung "in vitro" zeigt, dass es sich nicht um eine Sofortwirkung handelt, sondern um einen Reaktionsablauf, der sich etwas über 30 Min. hinzieht. Die Ausschüttung des Klärungsfaktors, zu dessen Bildung Heparin notwendig ist, verläuft also viel langsamer als bisher angenommen wurde. Die Annahme einiger Autoren (ZÖLLNER und Mitarb.), dass Heparin Bestandteil des Klärungsfaktors sei, dieser jedoch als nicht identisch mit einer Lipase angesehen wird, findet in dieser Versuchsreihe eine Bestätigung. Der Lipämieklärungsfaktor wird durch die Bindung des Heparin an Protaminsulfat nicht nur unterbrochen, sondern sogar rückgängig gemacht. Dieses Verhalten ist mit dem Charakter einer Lipase nicht vereinbar. Noch deutlicher zeigt sich die Nichtidentität von Klärungsfaktor und Lipase in den Heparinversuchen nach Beendigung der Infusion. Während die abnehmende Lipämietrübung durch Protamininjektion wieder verstärkt wird, bleibt die abnehmende Neutralfettkonzentration auf gleicher Höhe, oder nimmt weiter langsam ab (Abb. 12). Diese Befunde, die allerdings erst in wenigen Untersuchungen studiert wurden, müssen in weiteren Versuchen erhärtet werden und können dann eine Identität von Lipase und Lipämieklärungsfaktor ausschliessen.

DISKUSSION

Die hier angeführten Versuche zeigen eine eindeutige Beeinflussbarkeit parenteral erzeugter Hyperlipämien beim Menschen durch Heparin im Sinne einer raschen optischen Klärung des lipämischen Plasmas und dem Abbau der veresterten Fettsäuren.

Die oft auffallend unterschiedliche Lipämie bei den verschiedenen Patienten lässt auf unterschiedliche Transport und Metabolisierung des angebotenen Fettes schliessen. Alter, Geschlecht und Konstitution des Patienten dürften eine Rolle spielen, da schon physiologischer Weise mit zunehmendem Alter ein allmählicher Anstieg der Blutlipide bis etwa zum 60. Lebensjahr beobachtet wird, die dann wieder langsam abfallen. Männer und Frauen werden dabei in unterschiedlichem Masse betroffen. Ausserdem wirkt sich der Bedarf des Organismus an Energie besonders stark auf das Verschwinden der Lipämie aus, wie BECKER und Mitarb. (76) beobachten konnten. Im kachektischen Zustand - der Organismus befindet sich in einer Notlage durch längerdauernde Hungerperioden - setzt eine rasche optische Klärung des Plasmas ein. Diese rasche Klärung kann nach MÜLLER (6) durch die infolge der raschen Oxydation der Fette entstehende "endogene Hitze" Fieber erzeugen, da der Körper die anfallende Wärme nicht genügend schnell abstrahlen kann. In die gleiche Richtung weisen die Beobachtungen von COHEN und GOLDBERG (77). Sie fanden eine schnellere Abnahme der Lipämie, wenn die Versuchsperson sich nach der Fettmahlzeit körperlich betätigte anstatt unter Grundumsatzbedingungen zu verharren.

Von vielen Autoren werden Nebenwirkungen verschiedenster Art beschrieben. In unserer Versuchsreihe befand sich nur eine Patientin mit unangenehmen Nebenerscheinungen. Das liegt an der geringen Anzahl von Infusionen, die die Patienten erhielten. Die Beschwerden werden erst nach 15 und mehr Infusionen an aufeinanderfolgenden Tagen beobachtet. Für derartige Untersuchungen stand uns eine nicht genügend grosse Menge an Lipomul zur Verfügung.

Kontraindikationen im strengen Sinne sind nicht bekannt. Auch eine über 24 Std. bestehende Lipämie zählt nicht dazu. Die Patienten müssen lediglich auf eventuell auftretende Reaktionen hin streng beobachtet werden (78).

Das unauffällige Verhalten der Cholesterinfraktionen und der Phosphorlipide wurde von mehreren Autoren ebenfalls beobachtet (67, 19). EGGSTEIN und SCHETTLER (79) kamen zu dem gleichen Ergebnis, wenn die Versuchsperson ein Fettfrühstück mit Butter einnahm. Wird an Stelle von Butter Leinöl verwandt, so verzeichneten sie einen Anstieg des Lipoidphosphors. ZÖLLNER (15) berichtet von gegenseitiger Beeinflussung von Cholesterin und Phosphorlipiden bei Cholesterinfütterungsversuchen an Kaninchen. Eine Cholesterinspiegelerhöhung im Blut zieht demnach eine Phosphorlipidvermehrung nach sich und umgekehrt. Bei arteriosklerotischen Patienten scheinen ähnliche Beeinflussungen vorzuliegen, da Cholesterin und Phosphorlipide um fast die gleichen Werte erhöht sind (80). Das konstante Niveau des Blutes an Cholesterin und Lipoidphosphor während der Lipomulinfusion und des Heparinversuches erscheint als bewiesen, so dass die Zunahme der Blutlipide ausschliesslich den Neutralfetten zukommt.

Die Injektion von Heparin bewirkt ein rasches Absinken der Neutralfette im Serum. Eine Untersuchung der freien Fettsäuren und des Glycerins würde natürlich eine Vermehrung dieser Substanzen im Blut bestätigt haben. Untersuchungen dieser Art hat die GROSSMAN-Gruppe (48) vorgelegt und damit den chemischen Abbau des infundierten Fettes erwiesen (81). ROBINSON berichtet ebenfalls von intravasculärer Lipolyse der Triglyceride und vom raschen Abtransport der Abbauprodukte aus dem zirkulierenden Blut nach Heparinverabreichung. Im Tierversuch zeigte ZÖLLNER (19), dass die Senkung der Neutralfette nach Heparin nicht einer Verminderung der Resorptionsrate zuzuschreiben ist, wobei die verschiedensten Wege der Fettverwertung beschleunigt werden. Ausserdem fand seine Arbeitsgruppe eine Verminderung der Fettembolisation in der Lunge (82) und verminderte Ablagerung des infundierten Fettes in der Milz. Nimmt man den Fettgehalt der Milz als Gradmesser für das RES, so bewirkt Heparin einen Schutz desselben vor Fettüberladung.

Die in allen Arbeiten berichtete fast augenblicklich einsetzende starke Verminderung der Lipämie nach Heparininjektion kann durch unsere Versuche nicht bestätigt werden. Sowohl die Klärfaktorwirkung als auch die Lipasewirkung laufen in vitro weiter, so dass eine Rückextrapolation bis auf den Zeitpunkt der Blutentnahme notwendig ist. Der lineare Reaktionsablauf in vitro ermöglicht dies. Die Wirkung des injizierten Heparins verbraucht also viel mehr Zeit als bisher ange-

nommen wurde. Dies ist besonders für die Beurteilung und den Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren wichtig. Aus ihren Arbeiten ist meist nicht ersichtlich, welche zeitliche Beziehung zwischen Heparininjektion und Fällung der Seren besteht. Es dürfte sich bei ihnen wohl um Fällungen handeln, in deren Seren die Reaktion bereits zum Stillstand gekommen ist, also um Endzustände. Nach den von uns dargelegten Versuchen ist also eine wiederholte Fällung der Seren oder sofortiger Beginn der Analyse notwendig, um den tatsächlichen Zustand des Blutes im Augenblick der Entnahme zu erfassen.

Über den Klärungsmechanismus ergeben unsere Versuche ebenfalls keine Übereinstimmung mit den Autoren, die der KORN'schen Hypothese nachgehen. Die Reaktion auf Protamininjektion macht eine Identität von heparinhaltigem Klärungsfaktor und Lipoproteinlipase unvertretbar. Die Wirksamkeit eines Katalysators kann nur gehemmt, nicht aber rückgängig gemacht werden, wie dies durch Protamin geschieht. Ausserdem zeigen die Ergebnisse einiger weniger Versuche, dass die Lipasen einen langsamen Abbau auch dann bewirken, wenn die optische Dichte des Serums durch Protamin im Heparinversuch nach beendigter Infusion wieder erhöht wird. Diese Ergebnisse müssen allerdings noch überprüft werden.

Die Beeinflussbarkeit parenteral verabreichter Fettemulsionen durch Heparin hat sich also im gleichen Masse gezeigt, wie es die Versuche bei postprandialer Hyperlipämie beobachten liessen. Die geringe Menge Heparin, die zur Klärung notwendig ist und nach SEITZ und ZÖLLNER (20) die Blutgerinnung fast gar nicht beeinflusst, sowie die Möglichkeit, das von ZÖLLNER (11) abgebaute Heparinpräparat zu verwenden, lassen eine allgemeine therapeutische Anwendung des Heparins bei essentiellen Formen der Hyperlipämie und solchen infolge substituierender Massnahmen in Betracht kommen. Die "Schutzwirkung" des Heparins gegenüber dem RES lassen Hoffnung schöpfen, dass auch die Unverträglichkeitserscheinungen weitgehend ausgeschaltet werden können. Dann wäre eine beinahe ideale Art gefunden, bei notwendiger parenteraler Ernährung dem Patienten die ausreichende Kalorienmenge mit der geringsten Kreislaufbelastung und ohne wesentliche Beeinträchtigung des Wohlbefindens zuzuführen.

ZUSAMMENFASSUNG

Einer Gruppe stationärer Patienten wurde Lipomul-IV verabreicht und die Wirkung von Heparin auf die entstandene Hyperlipämie untersucht. Heparin bewirkt eine starke Verminderung der optischen Dichte und einen beschleunigten Fettabbau. Auf den Cholesterin- und Phosphorlipoidgehalt haben Lipomul und Heparinaben keinen Einfluss. Aus den Versuchen ergab sich eine Nichtidentität von Lipämieklärungsfaktor und Lipoproteinlipase. Die klinische Verwendbarkeit von Fettemulsionen mit gleichzeitiger Heparininjektion wird besprochen.

Herrn Prof. Dr. Nepomuk ZÖLLNER danke ich für
die Überlassung des Themas sowie einen Arbeits-
platz im Staublungenlabor der Med. Poliklinik,
ferner für seinen Rat bei der Ausführung der Arbeit
und der Durchsicht und Beurteilung der Niederschrift.

L I T E R A T U R

1. HOLT, L.E., TIDWELL, H.C. und SCOTT, T.E.:
The intravenous administration of fat. - J.Pediat. 6 (1935), 151.
2. McKIBBEN, J.M., HEGSTED, D.M. und STARE, F.J.:
Complete parenteral nutrition. - Fed.Proc. 2 (1943), 98.
3. MAYER, C.E., FAUCHER, J.A., SCHURR, P.E. und WEBSTER, H.D.: Com-
position preparation and testing of an intravenous fat emulsion (Lipomul-IV).
- Metabolism 6 (1957), 591.
4. Metabolism 6, Part II, 1957: Symposium on intravenous fat emulsion.
5. MUELLER, J.F.: Recent advances in intravenous fat alimentation. - Amer.J.
Clin.Nutr. 6 (1958), 472.
6. MUELLER, J.F.: Studies of the phenomenon of the clearing of infused fat emul-
sions from human blood and its relationship to the febrile reaction. - J.Lab.
Clin.Med. (St.Louis) 50 (1957), 267.
7. DRESCHER, H., v.BRAND, V. und ZÖLLNER, N.: Parenterale Ernährung und
ihre Beeinflussung durch Heparin. - Dtsch.med.Wschr. 85 (1960), 1135.
8. HAHN, P.F.: Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin.
- Science 98 (1943), 19.
9. ANDERSON, N.G. und FAWCETT, B.: An antichylomicronemic substance pro-
duced by heparin injection. - Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 74 (1950), 768.
10. ANFINSEN, Ch.B., BOYLE, E. und BROWN, R.K.: The role of heparin in li-
poprotein metabolism. - Science 115 (1952), 583.
11. ZÖLLNER, N., ROTHMUND, E. und SEITZ, W.: Ein antilipämisches, nicht
gerinnungshemmendes Abbauprodukt des Heparins. - Klin.Wschr. 32 (1954),
1096.
12. JOCHIMS, J.: Unterschiede der alimentären Lipämie nach Genuss verschiede-
ner Pflanzenöle. - Klin.Wschr. 17 (1960), 833.
13. GOFMAN, J., LINGREN, F. und ELLIOTT, H.: Ultracentrifugal studies of lipo-
proteins of human serum. - J.Biol.Chem. 179 (1949), 973.
14. LASCH, H.G., SCHIMPF, K. und WINNEWIESSER, W.: Ist die Verkürzung der
Blutgerinnungszeit nach alimentärer Fettbelastung medikamentös zu verhindern?
- Medizinische 23. (1958), 944.
15. ZÖLLNER, N.: Les Hyperlipoidémies chez L'Homme. - Pathol.Biol. 7 (1959),
163.

16. WERR, J.A. und PRESTON, F.W.: Effect of an intravenous fat emulsion on blood coagulation. - A.M.A.Arch.Surg. 79 (1959), 213.
17. O'BRIEN, J.R.: Relation of blood coagulation to lipemia. - Lancet 2 (1955), 690.
18. BROWN, W.D.: The effect of heparin on lipemia in vivo. - 18. Internat. Physiol.Kongress, Kopenhagen 1950, 130.
19. ZÖLLNER, N. und FRINGS, H.D.: Über den Einfluss von Heparin auf die Verwertung von Nahrungsfett. - Zschr.ges.exper.Med. 127 (1956), 578.
20. ZÖLLNER, N. und SEITZ, W.: Heparin und Lipämie. - Medizinische 26 (1955), 955.
21. GROSSMAN, M.I.: Quantitative measurement of heparininduced lipemia clearing activity of plasma. - J.Lab.Clin.Med. 43 (1954), 445.
22. FRENCH, J.E., ROBINSON, D.S. und FLOREY, H.W.: The effect of the intravenous injection of heparin on the interaction of chyle and plasma in the rat. - Quart.J.exper.Physiol. 38 (1953), 101.
23. MENG, H.C., HOLLETT, C. und COLE, W.E.: Some factors affecting clearing of neutral fat emulsion by postheparine plasma. - Amer.J.Physiol. 179 (1954), 314.
24. ZÖLLNER, N., FRINGS, H.D. und ROTHEMUND, E.: Über die Klärung lipämischen Plasmas "in vitro". - Zschr.physiol.Chem. 307 (1957), 112.
25. ZÖLLNER, N. in Thannhauser S.J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. - Stuttgart 1956.
26. ISELIN, B. und SCHULER, W.: Über die Einwirkung von Heparin auf Lipoprotein-Lipase (Clearing Factor) aus Gewebe. - Helv.physiol.Acta 15 (1955), 14.
27. MÜLLER, G.: Charakterisierung des Clearing-Factors, seines Substrates, seiner Reaktionsbedingungen und seiner Beeinflussbarkeit in vitro. - Diss. 1956 aus den Forschungslaboratorien der Ciba-AG, Basel.
28. BROWN, W.D.: Reversible effects of anticoagulants and protamin on alimentary lipemia. - Quartl.J.exper.Physiol. 37 (1952), 75.
29. GROSSMAN, M.J., PALM, L., BECHER, H.H. und MOELLER, H.C.: Effect of lipemia and heparin on free fatty acid content of rat plasma. - US Medical Nutr.Laborat.Rep. 131 (1954)
30. GROSSMAN, M.I., BECKER, G.H. und RALL, T.W.: Effect of heparin on the distribution of intravenously administered C¹⁴ - labeled soybean oil emulsion in rats. - J. Lab.Clin.Med. 45 (1955), 768.

31. v.BRAND, V., DRESCHER, H. und ZÖLLNER, N.: Über die Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen und ihre Beeinflussung durch Heparin. - Nutr. Dieta 1 (1959), 161.
32. KOCH, G.: Über die Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen und ihre Beeinflussung durch Heparin. - Diss. München 1959.
33. GEYER, R.P., CHAPMAN, J. und STARE, F.J.: Oxidation in vivo of emulsified radioactive Trilaurin administered intravenously. - J.biol.Chem. 176 (1948) (1948), 1469.
34. GEYER, R.P., MANN, G.V. und STARE, F.J.: Parenteral nutrition IV. - J.Lab.Clin.Med. 33 (1948), 153.
35. JUNQUEIRA, L.C.U., HIRSCH, G.C. und ROTSCCHILD, H.A.: Glycine uptake by the proteins of the rat pancreatic juice. - Biochem.J. 61 (1955), 275.
36. MURRAY, R.G. und FREEMAN, S.: The morphologic distribution of intravenous unjected fatty chyle and artificial fat emulsion in rats and dogs. - J.Lab. Clin.Med. 38 (1951) 56.
37. SAXL, P. und DONATH, F.: Klinische, experimentelle und pharmakologische Studien über die Abfangfunktionen des RES. - Wien.Arch.inn.Med. 13 (1926) 7.
38. INDERBITZIN, Th.: Experimente zum Stoffwechsel. - Schweiz.med.Wschr. 28 (1955), 675.
39. WADDELL, W.R., GEYER, R.P., CLARKE, E. und STARE, F.J.: Function of the reticuloendothelial system in removal of emulsified fat from blood. - Amer.J.Physiol. 177 (1954), 90.
40. ENGELBERG, H.: Human endogenous lipemia clearing factor activity. Studies of lipolysis and effects on inhibitors. - Amer.J.Physiol. 181 (1955), 309.
41. ENGELBERG, H.: Human endogenous plasma lipemia clearing activity after intravenous fat emulsions (Lipomul). - J.Appl.Physiol. 12 (1958), 292.
42. ENGELBERG, H.: Heparin lipemia clearing reaction and fat transport in man. - Amer.J.Clin.Nutr. 8 (1960), 21.
43. WALDRON, J.M. und FRIEDMAN, M.H.F.: The relationship between anticoagulants and lipemia. - Fed.Proc. 7 (1948), 130.
44. HAVEL, R.J. und BOYLE, E.: Production of lipemia clearing factor during anaphylactoid shock. - Proc.Soc.Exper.Biol. 85 (1954), 468.
45. KORN, E.D.: Clearing factor, a heparin activatied lipoproteinlipase. - J.Biol.Chem. 15 (1955) 215.

46. GRAHAM, D.M., LYON, T.P., GOFMAN, W.J., JONES, H.B., YANKLEY, A., SIMONTON, J. und WHITE, S.: The influence of heparin upon lipoprotein metabolism. - *Circulation* 4 (1951), 666
47. BOYLE, E., BRAGDON, J.H. und BROWN, R.K.: Role of heparin in "in vitro" production of α_1 - lipoproteins in human plasma. - *Proc.Soc.Exper.Biol. (NY)* 81 (1952), 475.
48. GROSSMAN, M.J., PALM, L., BECKER, G.H. und MOELLER, H.C.: Effect of lipemia and heparin on free fatty acid content of rat plasma. - *Proc.Soc. Exper.Biol.* 87 (1954), 312.
49. BROWN, R.K., BOYLE, E. und ANFINSEN, C.B.: The enzymatic transformation of lipoproteins. - *J.Biol.Chem.* 204 (1953), 423.
50. NICHOLAS, A.V., FREEMAN, N.K., SHORE, B. und RUBIN, L.: The interaction of "heparin activ factor" and lipoproteins. - *Circulation* 6 (1952) 457.
51. ENGELBERG, H.J.: Human endogenous lipemia clearing activitiv. - *J.Biol. Chem.* 222 (1956), 601.
52. FASOLI, A., GLASSMAN, M.D., MAGID, E.B. und FOÁ, P.F.: Serum lipoproteins in experimental diabetes. II. Action of heparin in vivo on lipoproteins of depancreatized dogs. - *Proc.Soc.Exper.Biol.* 86 (1954), 298.
53. FRENCH, J.E., ROBINSON, D.S. und FLOREY, H.W.: The effect of the intravenous injection of heparin on the interaction of chyle and plasma in the rat. - *Quart.J.exper.Physiol.* 38 (1953), 101.
54. BROWN, W.D.: Inhibition of alimentary lipemia by anticoagulants. - *Quart. J.exper.Physiol.* 37 (1952), 215.
55. SPITZER, J.J.: Comparison of the lipemia clearing and anticoagulant activities of heparin. - *Amer.J.Physiol.* 177 (1954), 337.
56. SPITZER, J.J.: Influence of heparin and protamin on lipemia and on lymph flow through the thoracic duct. - *Fed.Proc.* 13 (1954), 144.
57. BRAGDON, J.H. und HAVEL, R.J.: In vivo effects of antiheparin agents on serum lipids and lipoproteins. - *Amer.J.Physiol.* 177 (1954), 128.
58. LEWY, S.W. und SWANK, R.L.: Relationship of native heparin to clearing of an alimentary lipemia. - *Proc.Soc.Exper.Biol.* 82 (1953), 553.
59. SPITZER, J.J.: Removal and mobilization of lipids in normal and hepatectomized dogs. - *Amer.J.Physiol.* 181 (1955), 83.
60. DE GENNES, J.L. und TRUFFERT, J.: Action de sulfate de protamin sur les lipides du sérum humain in vivo. - *C.R.Soc.Biol. (Paris)* 149 (1955), 648.

61. JEFFRIES, G.H.: The effect of fat absorption on the interaction by chyle and Plasma in the rat. - Quart.J.exper.Physiol. 39 (1954), 77.
62. DANIEL, R.A. und GROSSMAN, M.I.: Paper electrophoretic Study of C¹⁴-fat emulsion cleared from postheparin rat plasma. - Proc.Soc.Exper.Biol. 89 (1955), 442.
63. ROBINSON, D.S. und FRENCH, J.E.: The role of albumin in the interaction of chyle and plasma in the rat. - Quart.J.exper.Physiol. 38 (1953), 233.
64. SEIFTER, J. und BAEDER, D.H.: Influence of calcium and serum albumin on clearing of lipemic dog plasma "in vitro" - Proc.Soc.Exper.Biol. 89 (1955), 511.
65. GROSSMAN, M.I., STADLER, J., CUSHING, A. und PALM, L.: Relation of lipolysis to deturbidification and returbidification in heparin induced lipemic clearing phenomenon. - Proc.Soc.Exper.Biol. 88 (1955), 132.
66. ZÖLLNER, N., MANNMEUSEL, L. und SCHENK, R.: Veränderungen des Dispersionsgrades der Plasmalipoide durch Heparin. - Naturwissenschaften 39 (1952), 111.
67. SHORE, B., NICHOLS, A.V. und FREEMAN, N.K.: Evidence for lipolytic action by human plasma obtained after intravenous administration of heparin. - Proc.Soc.Exper.Biol. 83 (1953) 216.
68. SCHÖN, H.: Zur Frage der Verwendung von Ölen in der diätetischen Therapie degenerativer Gefäßerkrankungen. II. Mitteilung: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus. - Med.Klin.7 (1960), 260.
69. GOFMAN, J.W., LINDGREN, F., ELLIOTT, H., MAULS, W., HEWITT, J., STRISONER, B. und HERRING, V.: The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. - Science 111 (1950), 186.
70. WADDELL, W.R., GEYER, R.P., OLSON, F.R., ANDRUS, S.B. und STARE, F.J.: Clinical experience with intravenous infusion of emulsified fat. - J.Lab.Clin.Med. 45 (1955), 697.
71. SPERRY, W.M.: Lipide analysis. Methods of biochemical analysis 2 (1955), 83. Interscience Publishers (NY).
72. MAURICE M. Rapport, ALONZO, N.: Photometric determination of fatty acid ester groups in phospholipids. - J.Biol.Chem. 217 (1955), 193.
73. BARTLETT, G.R.: Phosphorus assay in column chromatographie. - J.Biol.Chem. 234 (1959), 466.
74. ZAK, B. und DICKENMAN, R.C.: Rapid estimation of free and total cholesterol. - Amer.J.Clin.Pathol. 24 (1954), 1307.

75. ZAK, B., MOSS, N., BOYLE, A.J. und ZLATKIS, A.: Reaction of certain unsaturated steroids with acid iron reagent. - *Anal.Chem.* 26 (1954), 776.
76. BECKER, G. und BUXBAUM, M.: Clinical and chemical evaluation of intravenous fat emulsion with particular reference to changes of serum electrolytes. - *Metabolism* 6 (1957), 766.
77. COHEN, H. und GOLDBERG, C.: Effect of physical exercise on alimentary lipemia. - *British Medical J.* 5197 (1960), 509.
78. Final discussion and summary of the conference on intravenous fat emulsions. - *Metabolism* 6 (1957), 823.
79. EGGSTEIN, M. und SCHETTLER, G.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Fette auf den Serumfettspiegel des Menschen. - *Klin.Wschr.* 37(1959), 485.
80. SCHRADE, W.: Neue Stoffwechseluntersuchungen bei der Arteriosklerose. - Sonderdruck aus: Aktuelle Themen der Inneren Medizin und ihrer Grenzgebiete. 6.Bayr. Internistenkongress in Nürnberg 1958,
81. ROBINSON, D.S.: The heparin clearing reaction. - *Amer.J.Clin.Nutr.* 8 (1960), 7.
82. DRESCHER, H.: Über die Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen und ihre Beeinflussung durch Heparin. - *Diss.München* 1959.

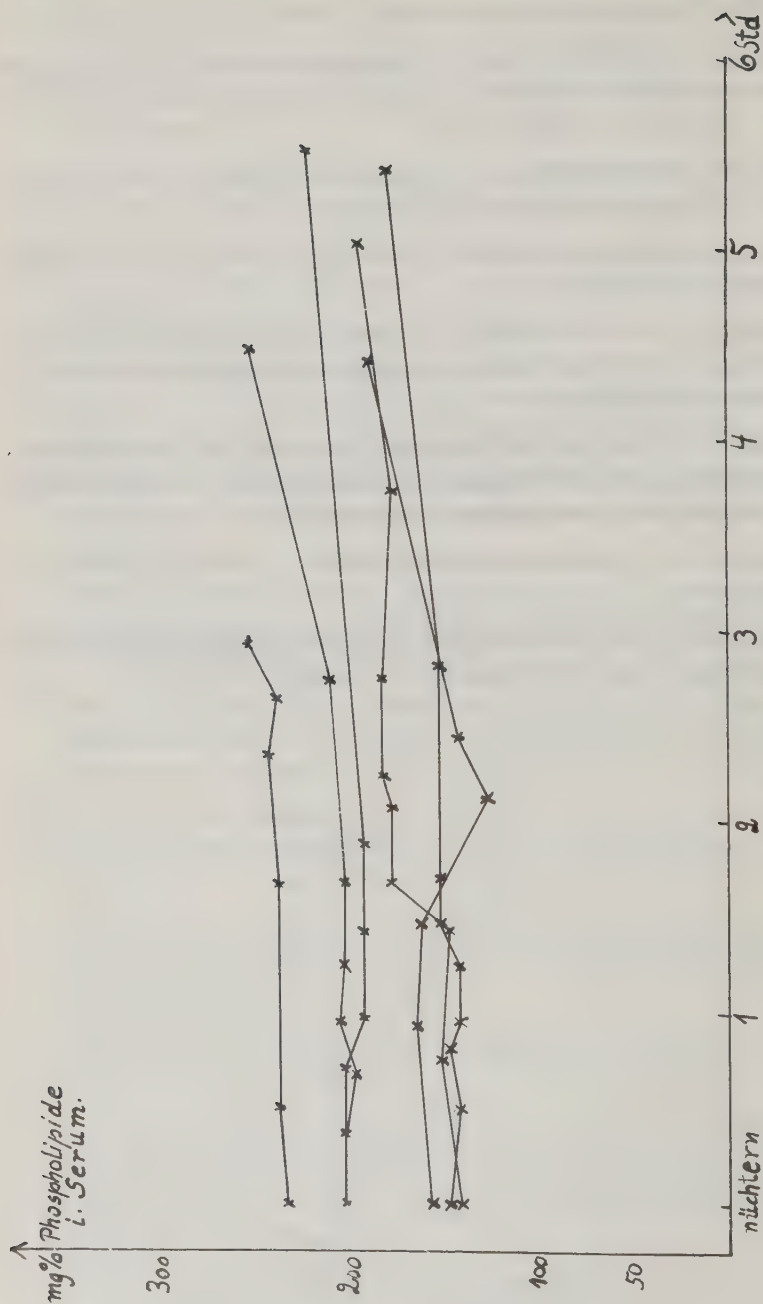


Abb. 1

Das Verhalten der Phospholipide während der Infusion.

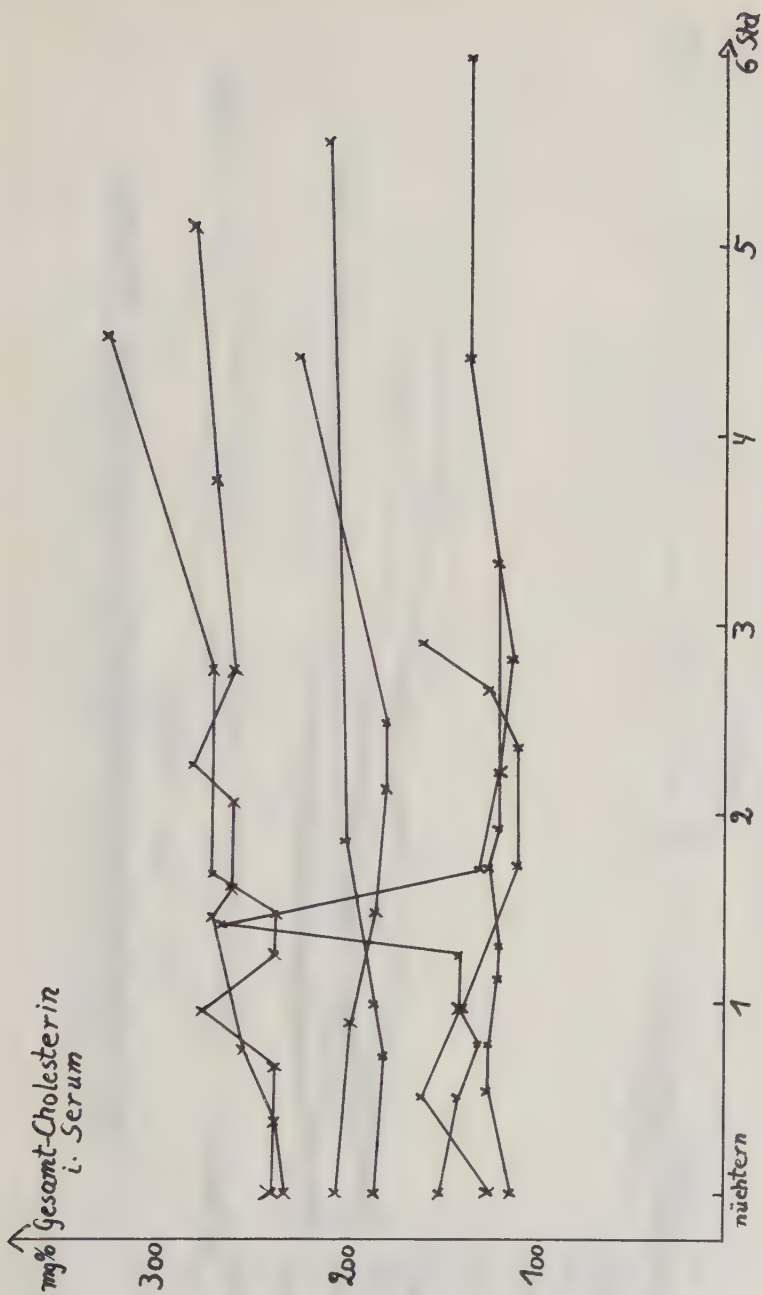


Abb. 2

Das Verhalten des Gesamt-Cholesterins während der Infusion.

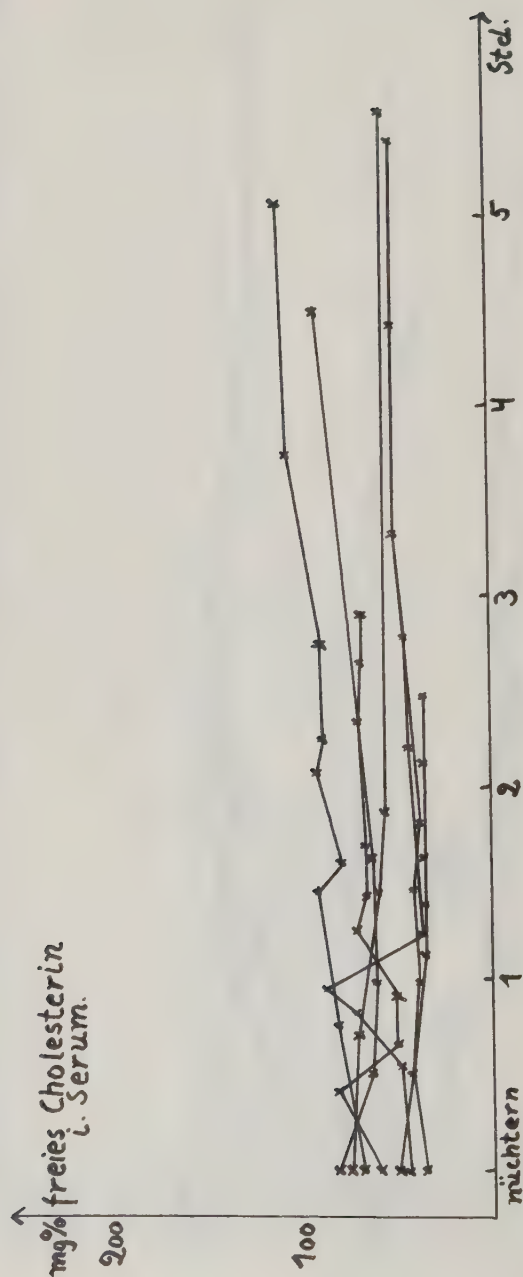


Abb. 3

Das Verhalten des freien Cholesterins während der Infusion.

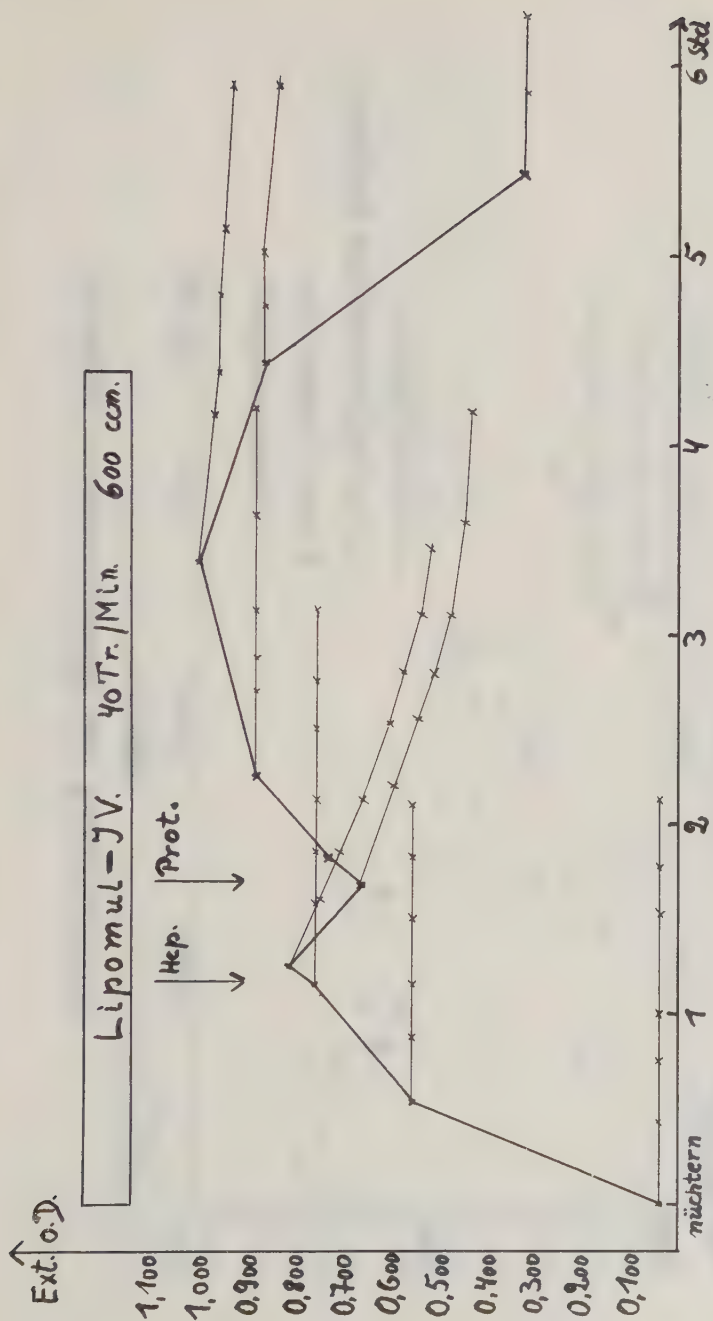


Abb. 4

Zeitkurve der Trübungsveränderung. (Vers. VII.)

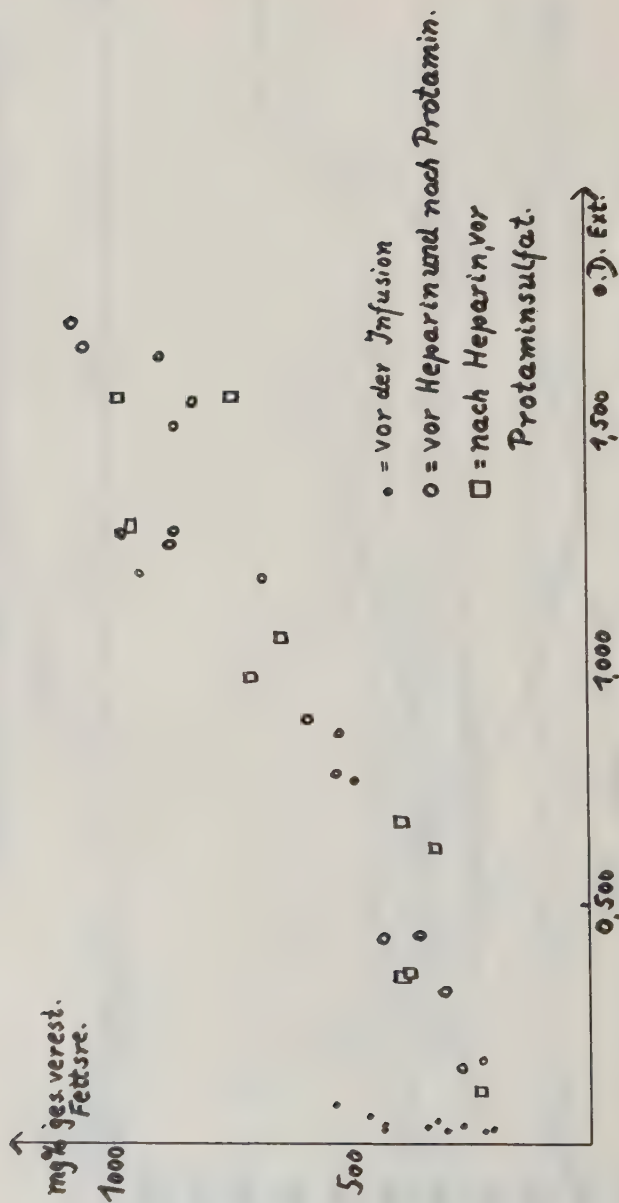
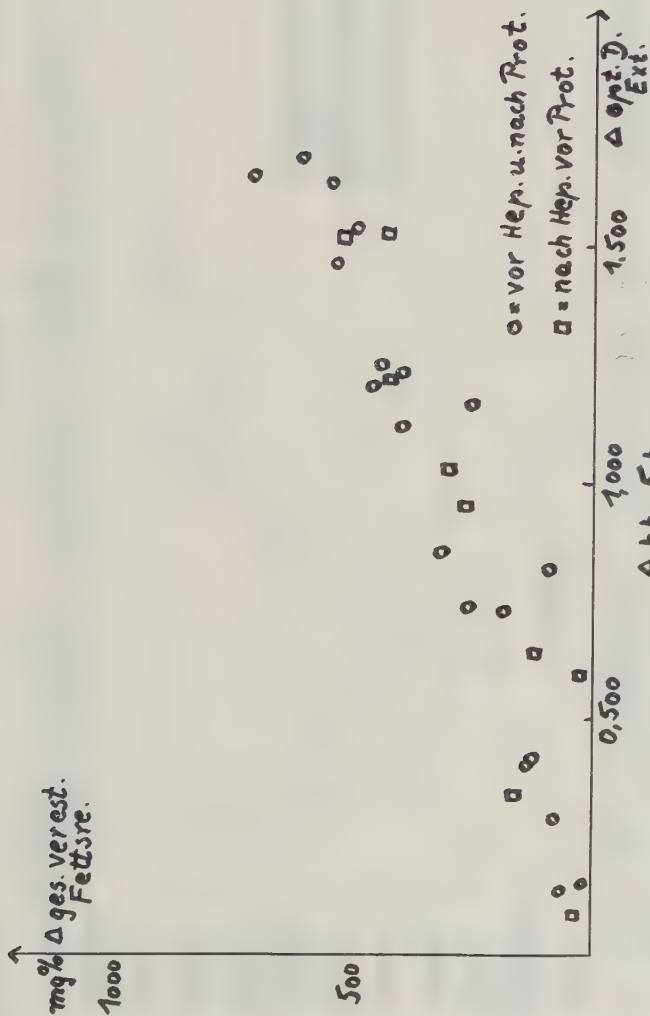


Abb. 5a

Serumtrübung und Gesamtveresterte Fettsäuren.



Serumtrübung und ges. verest. Fettsäuren.

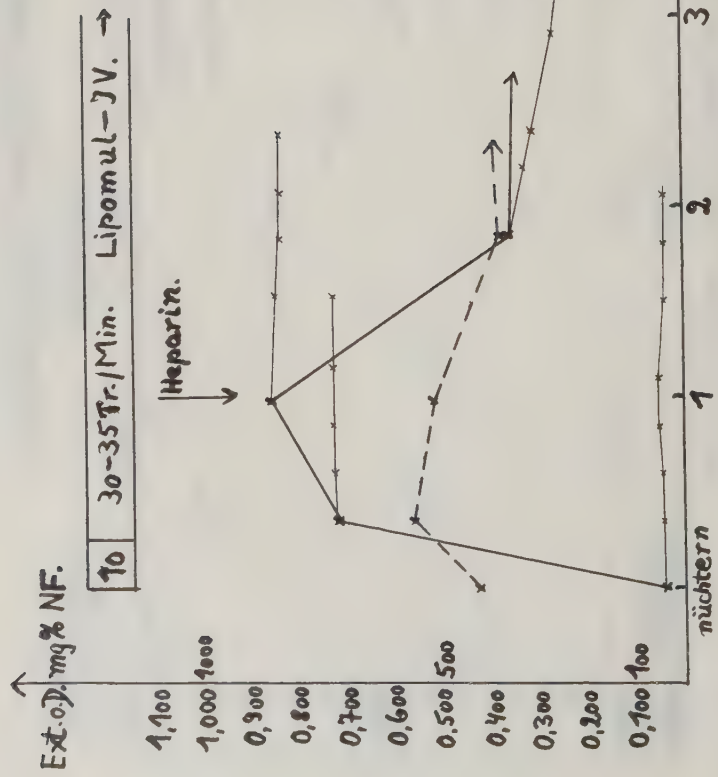


Abb. 6

Serumtrübungskurve und
Neutralfettkurve bei Heparin-
injektion ohne Protamin
(Vers. IV)

— serumtrübung
 - - - - - Neutralfette.

Lipomul-JV. Konstante Tropfgeschwindigkeit.

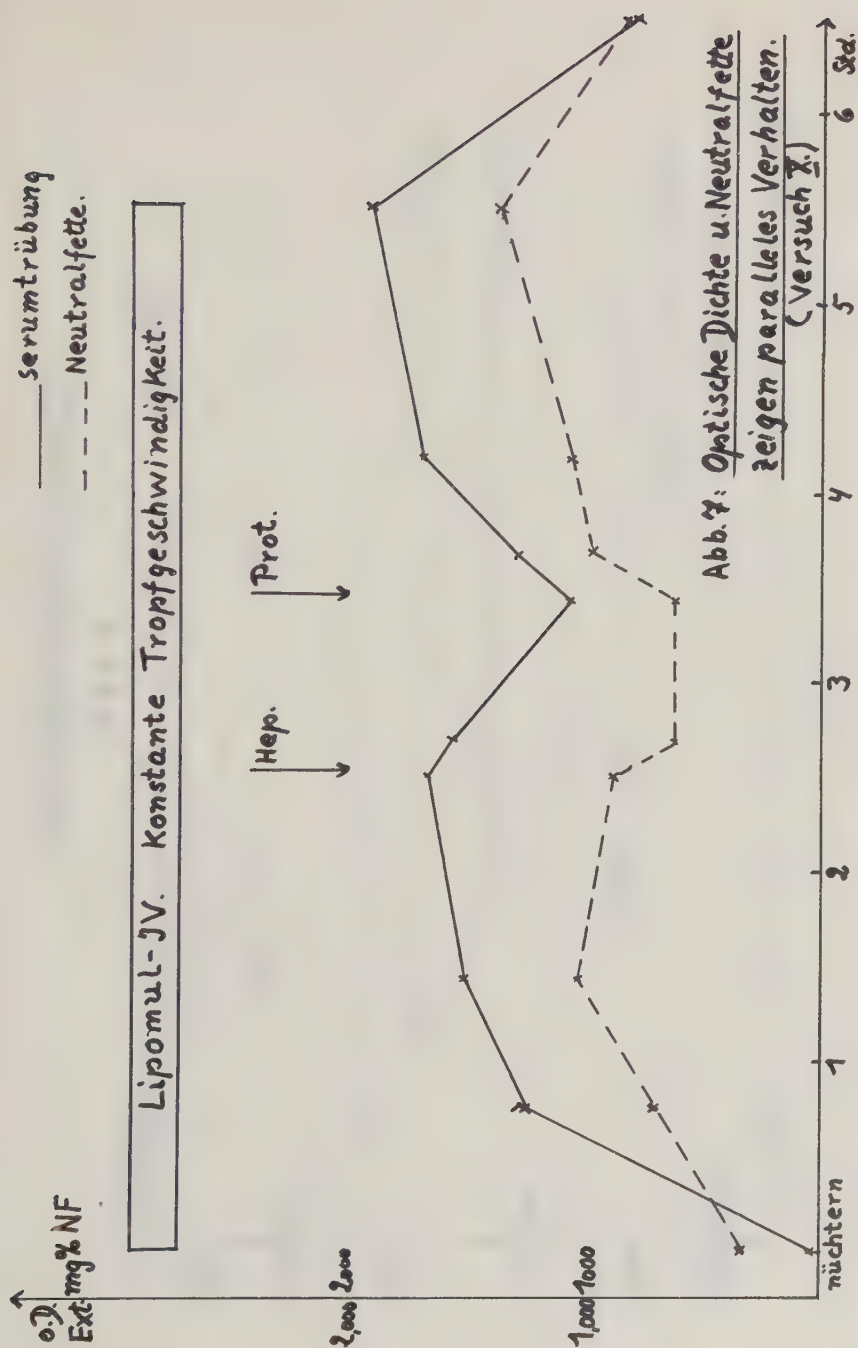


Abb. 7: Optische Dichte u. Neutralfette
 zeigen paralleles Verhalten.
 (Versuch 7.)

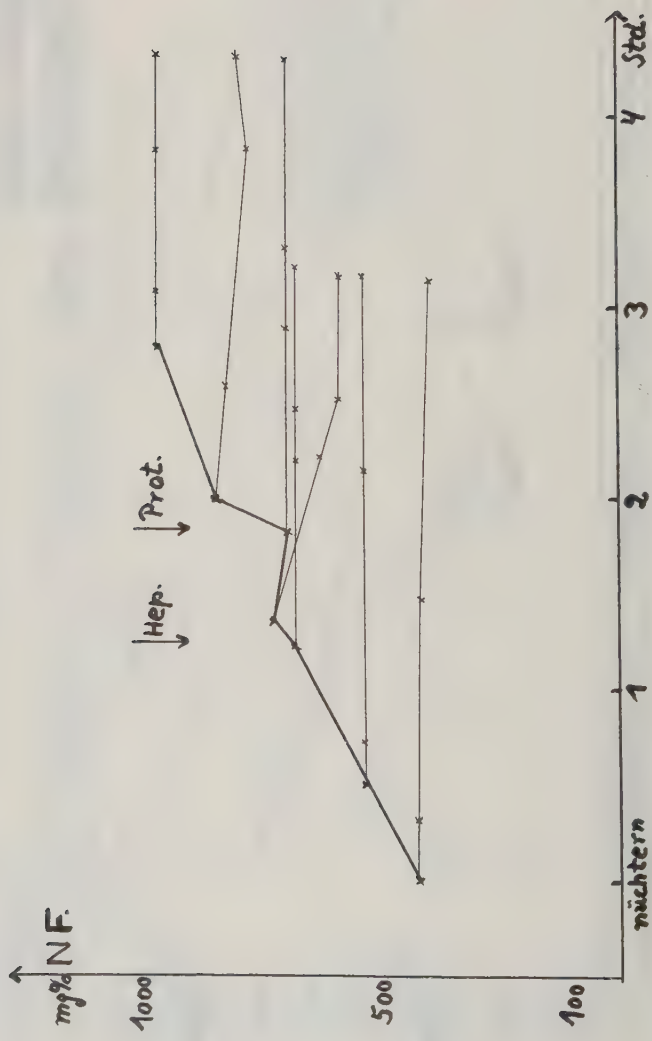
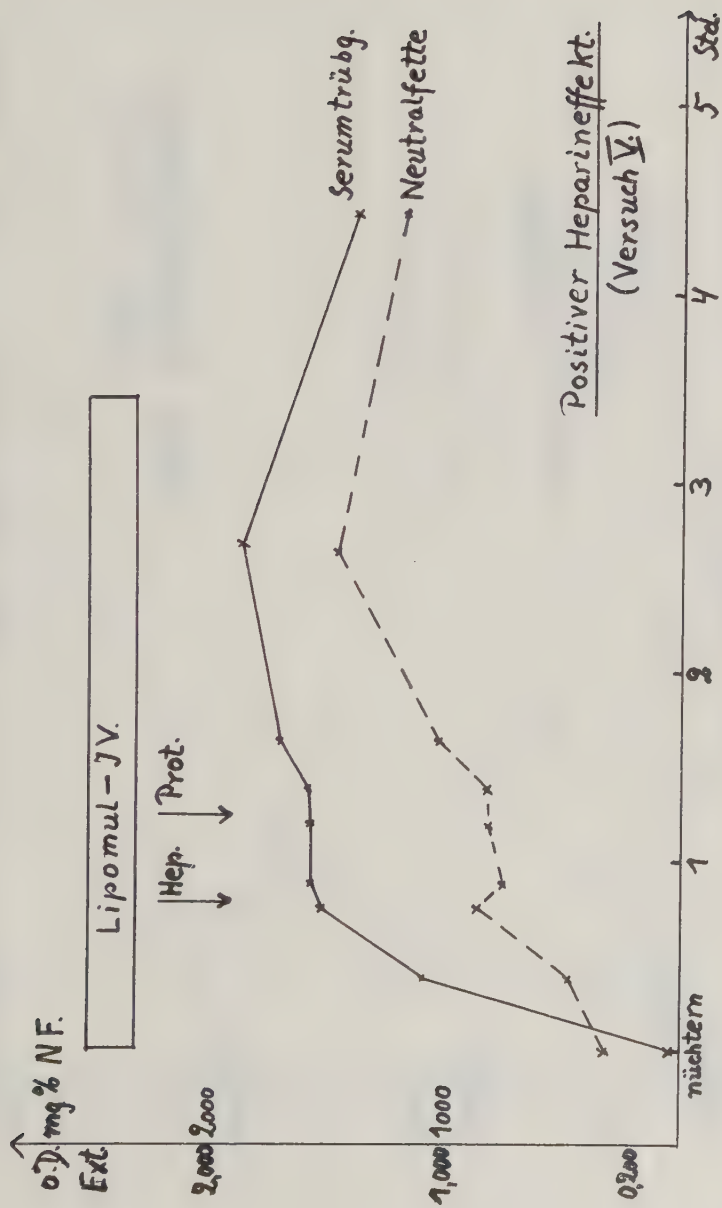


Abb. 8
Neutralfettzeitkurve. (Vers. IX.)



Positiver Heparineffekt.
(Versuch V.)

Abb. 9.

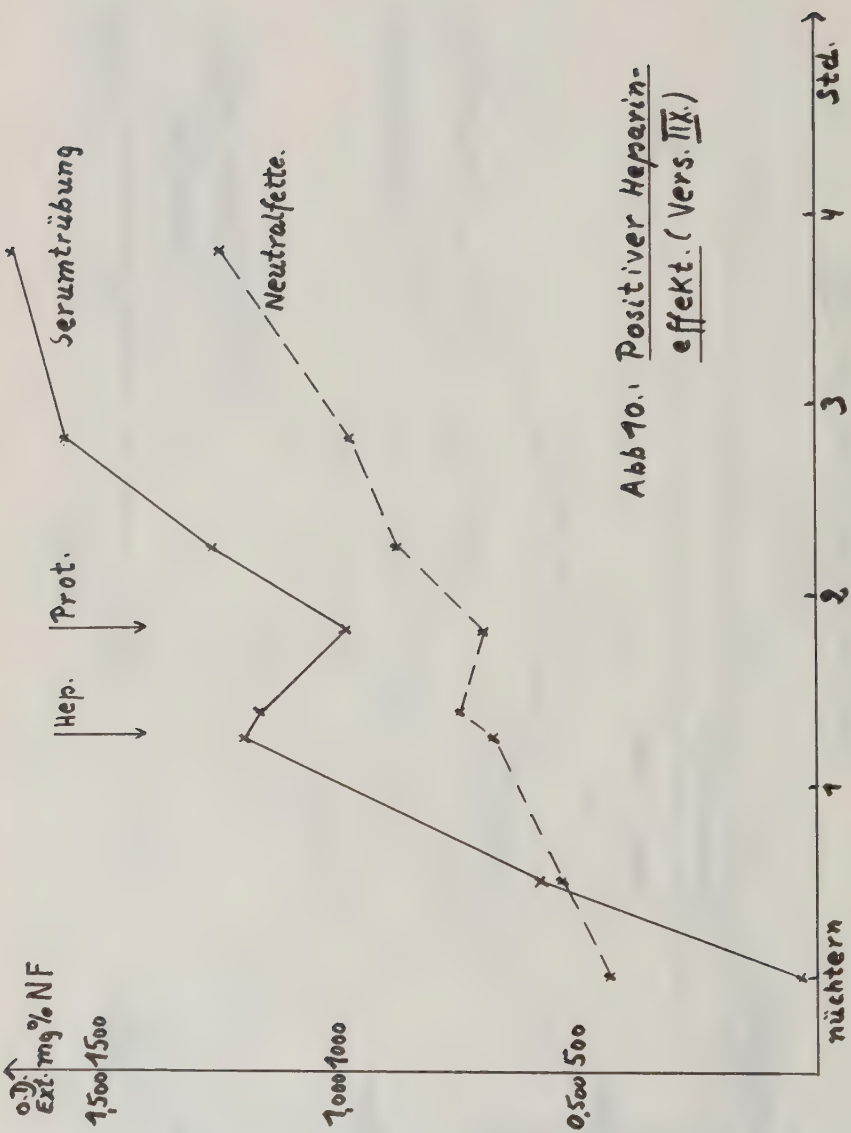


Abb 10.1 Positiver Heparin-
effekt. (Vers. IX.)

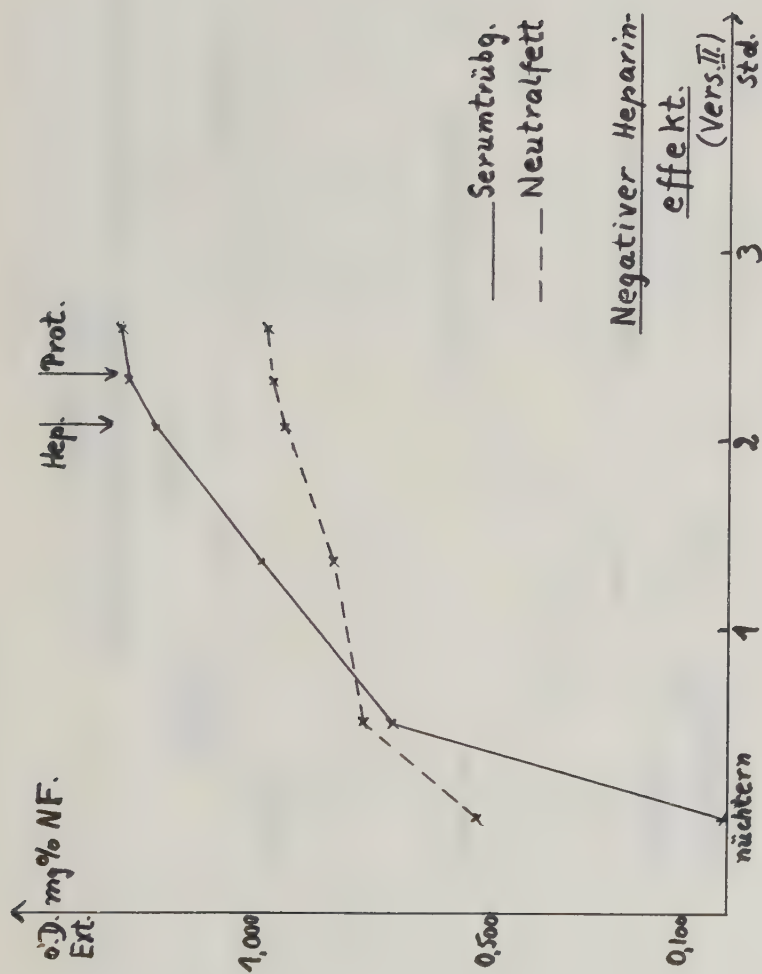


Abb. 11

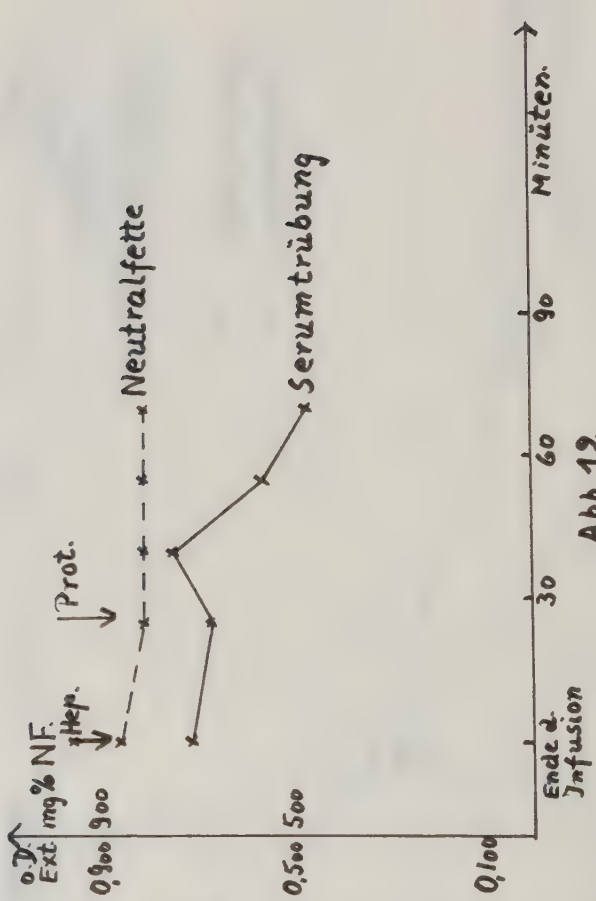


Abb. 12

Heparinversuch nach beendeter Infusion.
 (Versuch VIII.)

LEBENS LAUF

Am 20.9.1937 wurde ich, Christa-Maria Elisabeth Lehmler, als Tochter des Arztes Lorenz Lehmler und seiner Ehefrau Käthe geb. Arzheimer in Neunkirchen/Saar geboren.

Im Herbst 1944 wurde ich in die Volksschule zu Oberlahnstein aufgenommen. Im Herbst 1946 siedelten meine Eltern nach Wirges/Wwld bei Montabaur über. Dort besuchte ich die Volksschule bis zum Herbst 1948. Sodann wurde ich in das Neusprachliche Gymnasium der Ursulinen, Boppard, aufgenommen und trat in die Quinta ein. Nach Abschluss der Obertertia wechselte ich in die Untersekunda des Neusprachlichen Gymnasiums der Ursulinen, Koblenz, über. Im Februar 1956 machte ich dort das Abitur.

Im Sommersemester 1956 begann ich das Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität in Bonn. Nach dem Sommersemester 1958 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich an der Universität Innsbruck/Österreich. Seit dem Wintersemester 1959/60 studierte ich an der Universität München. Am 13.12.1961 beendete ich das Medizinstudium mit der Ärztlichen Prüfung und promovierte am 19.12.1961 zum Doctor medicinae.



